

Lezione di Dermatologia del 30/9/2013 (1)

LEZIONE DI DERMATOLOGIA DEL 30/09/13

Sbobbinatore: Riccardo Zanoni

Revisore: Guerrato Veronica

LA PELLE

Il professore inizia introducendo il corso e ricordando che le lezioni coprono praticamente tutto il programma e che almeno queste le dobbiamo sapere. Cita alcuni testi da cui attingere nozioni in più.

La pelle è fatta fondamentalmente dall'epidermide che si interfaccia con il derma come se fosse un materasso in gommapiuma. Questo è importante per aumentare la superficie di contatto e le zone di scambio. L'epidermide come tutti gli epiteli è privo di vascolarizzazione. Il derma corrisponde al corion adiposo è vascolarizzato e ricco di tutte le strutture accessorie, sotto di esso c'è l'ipoderma.

La dermatologia si occupa di questi tre strati, soprattutto dei primi due. Le malattie cutanee sono moltissime e ci sono diverse classificazioni soprattutto morfologiche. Negli ultimi 30 anni con le maggiori conoscenze la tassonomia delle malattie è in continuo mutamento e si tende più che a splittare ad accumulare, basandosi più su aspetti fisiopatologici rispetto a quelli morfologici che vengono comunque utilizzati soprattutto per classificazioni internazionali.

L'epidermide è un tessuto epiteliale fatto di cellule cubiche che proliferano nei distretti basali e si differenziano fino ad arrivare prive di nucleo negli strati superficiali. Il fatto che le cellule siano anucleate e che desquamino è molto importante. Ciò impedisce che vi sia una perdita elevata di materiale genetico con sua condivisione: la desquamazione è così tanta che il pulviscolo nelle nostre case è composto soprattutto da cellule epiteliali desquamate. Questo non avviene nelle mucose. Infatti quando ci baciamo vicendevolmente in maniera intima vi è uno scambio di materiale genetico.

Le principali cellule sono i cheratinociti ma ce ne sono anche altre quali le cellule di Langherans, i melanociti, e i linfociti T che sono solo passeggeri nell'epidermide e fanno un pattugliamento immunologico. I cheratinociti sono oltre il 90% disposti in pochi strati (4 – 5, in alcuni sedi di più, come a livello plantare).

Sono presenti poi anche gli annessi cutanei, come i peli. Al pelo è associato un muscolo, il muscolo piloerettore che induce un'erezione diversa da quella che conosciamo: serve a far venire la "pelle d'oca", è un meccanismo di termoregolazione, che serve a mantenere il calore corporeo in condizioni sfavorevoli. Quando il muscolo si contrae sprema le ghiandole sebacee che riversano il loro contenuto in superficie generando uno strato "migliore", protettivo, che serve a mantenere il calore (*termoisolante ndr*). Queste funzioni nell'uomo rispetto altri animali sono comunque meno sviluppate.

Il pelo è una struttura affascinante [come direbbero i fratelli Giuliani di Bioscalin – integratore alimentare anti-caduta dei capelli ndr – che fa un fatturato di 20 milioni all'anno!!!].

Le cellule staminali del pelo non si trovano nel bulbo ma in una zona chiamata *bulge*, che si trova al di sotto della ghiandola sebacea.

Abbiamo poi il *bulbo* nella porzione inferiore, al di sopra c'è l'*istmo*, a livello del quale la ghiandola sebacea fuoriesce nel follicolo pilifero, e l'*infundibolo* che è la zona tra il bulge e la superficie.

E' possibile una condizione in cui le cellule dello strato corneo mantengono ancora il loro nucleo. Questo avviene in maniera fisiologica nelle mucose (gli strati superficiali hanno cellule nucleate) mentre è patologico nella cute e si parla di *paracheratosi*.

La cute ha uno spessore diverso a seconda delle sedi. Nel palmo della mano è molto spessa dove aumenta sia l'epidermide ma anche il derma e l'ipoderma. Questo è importante perchè le sedi dove la cute è più sottile sono quelle più sensibili ad agenti irritanti, sono le sedi più sottoposte a dermatiti irritative da agenti esterni.

Altri annessi sono le ghiandole sudoripare eccrine il cui secreto; il "sudore vero"; è importante anch'esso per la termoregolazione: quando l'acqua evapora si sottrae calore all'organismo. Svolge comunque anche una funzione immunologica in quanto nel secreto sono contenute IgA che servono contro le infezioni. Inoltre ha una funzione emuntoria: è in grado di eliminare sostanze che non raggiungerebbero diversamente la superficie. La cute perciò si può considerare un po' come un piccolo ma grande rene. La ghiandola eccrina quindi ha una componente secretoria (acini nel tubulo a gomitolto) ma anche escretoria (tubulo terminale). Riguardo quest'ultima sono presenti dei cheratinociti adattati nella parte finale che si chiama acrosiringio.

Altro annesso cutaneo è l'unghia. Essa, seppure non tanto sviluppata essendo una vestigia dell'evoluzione, non ci serve più, ma presenta un'importante connotazione sessuale.

[Ndr giuro che non capisco se sta scherzando : Stare con una persona senza unghie sarebbe brutto, ve lo immaginate come sarebbe? Il loro significato principale è proprio sessuale, cioè fa parte dell'attrattività visto che non servono più di tanto per la prensione]

La componente germinale dell'unghia è la matrice, che è sotto l'eponichio, quindi sotto la piega prossimale dell'unghia. Essa si sviluppa in senso orizzontale producendo un epitelio che poi cheratinizza diventando una lamina.

L'unghia è sede di molte malattie. Ci son medici specializzati proprio in malattie di questi annessi.

Tornando all'epidermide ci sono cellule basali che sappiamo si trasformano in cellule cornee, che formano lo strato corneo, che è quello che compone una barriera epidermica. E' uno strato molto resistente, anche più di alcuni tessuti sintetici, dai quali si differenzia per la capacità di rigenerare, ed è in grado di proteggerci da tutti gli insulti di agenti chimici e fisici.

Le cellule staminali non si possono conoscere a priori: cioè non puoi prendere un pezzo di pelle studiarlo al microscopio e trovarle lì belle che ti aspettano. Queste cellule non si riconoscono a priori, si trovano a posteriori: metto in cultura le cellule e vedo che alcune di esse le posso passare da una piastra all'altra e continuano a moltiplicarsi per anni e anni. Non ci sono markers assolutamente specifici per le cellule staminali, per esempio le cellule CD34+ non sono tutte cellule staminali.

Queste cellule si trovano solitamente all'apice delle creste epidermiche. Una sorgente fondamentale di cellule staminale è inoltre il pelo, e forse è proprio questa la sua funzione principale, e il motivo del suo mantenimento: essere un reservoir di cellule staminali. Partendo dal bulge, esse si spostano verso il basso formando il bulbo e verso l'alto formando la ghiandola sebacea e le cellule epidermiche.

Quando c'è un danno epiteliale totale come nelle ustioni l'epidermide si rigenera dai peli. Anche a livello della pelle glabra ci sono dei piccolissimi peli con questa funzione.

La funzione sessuale dei peli è di poca importanza. ["tu comunque ti faresti lo stesso una bella pelata". Non so se si riferisce ad un pelato o ad altre zone più piccanti, però visto che poi aggiunge "queste sono considerazioni notturne" ndr]

La cellula staminale non dà immediatamente origine alle cellule che differenziano, dà origine a una cellula staminale e una cellula intermedia denominata "transiently amplifying cells". Questa si moltiplica e la maggior parte si differenzia in cheratinociti mentre altre rimangono nello stato intermedio. Man mano che la cellula si differenzia cambiano anche i pattern proteici e i vari filamenti di cheratina. Inoltre, nel caso specifico della pelle, si accumulano nello strato spinoso i corpi lamellari che contengono al loro interno componenti lipidiche che, rilasciate negli spazi extracellulari, fanno da cemento tra le cellule dello strato corneo; contengono inoltre enzimi proteici (proteasi, anti-proteasi e peptidi antimicrobici) che servono a degradare questi componenti lipidici e i ponti proteici presenti tra i cheratinociti (*allo scopo di consentire la desquamazione ndr*).

L'obiettivo di questa differenziazione è la formazione di corneociti cementati fra di loro che però dopo un po' si distaccano l'uno dall'altro per dar spazio alle nuove cellule che si differenziano dal basso. Il distacco avviene in seguito al dissolvimento dei corneodesmosomi per dissolvimento dei lipidi.

I granuli lamellari contengono dunque lipidi, proteasi, antiproteasi (per ogni elemento è anche presente un suo sistema di controllo) e peptidi antimicrobici. Ci possono essere malattie della pelle causate da alterazioni o carenze delle componenti contenute all'interno dei corpi lamellari.

Un'altra cellula importante per la cute è il melanocita che è quello che produce la melanina. Esso è una cellula dendritica a citoplasma chiaro che deriva dalla cresta neurale e raggiunge la pelle durante l'embriogenesi seguendo l'innervazione cutanea. La melanina è prodotta all'interno di granuli che si chiamano melanosomi che poi sono distribuiti ai cheratinociti vicini, mediante secrezione e cattura ad opera dei cheratinociti.

I melanosomi si possono suddividere in base al loro contenuto di melanina. La differenza fra la pelle bianca e nera non sta tanto nella produzione di melanina ma soprattutto nel grado di "polverizzazione" dei melanosomi: se essi sono aggregati si ha pelle bianca mentre se sono distribuiti in maniera più fine, non aggregati, si ha pelle nera. E' quindi la dispersione dei granuli a caratterizzare principalmente il colore "bianco-scuro".

La sintesi della melanina è complessa: le prime due tappe sono enzimatiche, catalizzate dall'enzima tirosinasi (tirosina--> DOPA → DOPAquinone) mentre le altre trasformazioni sono per via non enzimatica. Alla fine si producono due principali tipi di pigmento: *eumelanina*, di colore nero, e *feomelanina*, di colore rosso. Dalla combinazione di questi due pigmenti abbiamo le varie sfumature di colore.

Lo stimolo principale della produzione di melanina sono i raggi ultravioletti. La funzione della melanina è quella di assorbire i raggi UV e di agire come antiossidante, ovvero fare da scavenger per tutti i ROS che si producono in seguito all'esposizione a raggi UV.

La principale sostanza intermediaria è α MSH (*α Melanocyte Stimulating Hormone*) che è un prodotto della proopiomelanocortina (POM), prodotta dai cheratinociti. Quindi i raggi UV agiscono a livello del nucleo, stimolando la sintesi POM (in seguito ad attivazione genica), da cui deriva α MSH, che agisce su degli specifici recettori dei melanociti (recettore della melanocortina di tipo 1) che a loro volta inducono la sintesi della melanina. Di questi recettori esistono diversi polimorfismi e questo rende atto della differente sensibilità della pelle alla luce solare per quanto riguarda la pigmentazione. La melanina è un meccanismo di difesa che la pelle mette in atto per difendersi dai raggi UV: abbronzarsi significa indurre un meccanismo di difesa.

L'unico beneficio che si ha stando al sole è la sintesi di vitamina D, oltre all'azione antidepressiva: in molti paesi del nord Europa c'è una forte correlazione tra l'elevato tasso di depressione/suicidi e la ridotta esposizione solare.

La giunzione dermo-epidermica connette il derma all'epidermide. Nella slide "DEJ Structure" si vede un cheratinocita adagiato sulla membrana basale. Sono presenti gli emodesmosomi e i vari fibrille di ancoraggio. Queste strutture sono ben conosciute dal punto di vista molecolare e sono costituite da molti componenti che possono essere alterate in particolari malattie genetiche della pelle e sono bersaglio di risposte autoimmunitarie e quindi per questo motivo ci interessa conoscerle.

Il derma è un connettivo come tutti gli altri, pieno di cellule e fibre. Un vero e proprio minestrone di sostanze tra le quali il collagene che la fa da padrone ed è frammisto a cellule che possono essere sia residenti ma anche transitorie. Nella slide della sezione del vaso è possibile vedere le fibre collagene tagliate trasversalmente e longitudinali e anche un mastocita.

Questa cellula oltre ad essere la cellula principale nelle allergie, è importante anche per le difese contro le infezioni. Topi privi di mastociti con muoiono subito dopo la nascita perchè queste cellule contengono un carico di peptidi antimicrobici già pronti contro

agenti infettivi che superano le barriere epidermiche. Non muoiono quelli con cute integra, il mastocita funge da meccanismo di difesa nel caso venga persa l'integrità dell'epidermide.

Un'altra struttura da tener presente è l'innervazione cutanea. Al professore interessano non tanto le strutture tipo i corpuscoli, ma le piccole fibre nervose amieliniche o poco mieliniche a lenta conduzione che mediano il **prurito**, sintomo principale di molte malattie della pelle. Queste sono fibre simili a quelle per il dolore ma diverse: la sensazione del prurito è differente da quella di dolore anche se in parte si sovrappongono. Tuttavia sono presenti aspetti in comune tra i due tipi di fibra, ad esempio entrambe hanno i corpi cellulari nei gangli associati alle radici spinali posteriori e centralmente proiettano attraverso il fascio spintalamico ascendente sulla corteccia sensoriale.

Le coinvolte sono le fibre C e Adelta che sono molto ramificate e superficiali arrivando fin sotto lo strato corneo. Vengono denominate "fibre a corona di rosario" in quanto piene di neuropeptidi. Molti sono i mediatori che eccitano queste fibre responsabili del prurito, tra cui mediatori della flogosi.

Un'altra differenza tra dolore e prurito è che il primo stimola una risposta motoria di evitamento, mentre il secondo una risposta motoria di avvicinamento: a livello evolutivo il prurito serviva per scacciare i parassiti dalla pelle.

Queste fibre nervose che mediano il prurito sono coinvolte anche nella regolazione della flogosi, ovvero i neuro peptidi contenuti in queste fibre vengono rilasciati a livello periferico e mediano la flogosi, o meglio la cosiddetta *neuroflogosi*. Sono stati fatti diversi studi e si è visto che rimuovendo dalla pelle dei topi si modificano le risposte immunitarie a questo livello.

Le funzioni della pelle sono varie:

- funzione protettiva nei confronti dell'ambiente esterno: agenti chimici, meccanici, microbiologici e radiazioni. La componente centrale di questa funzione è la barriera fisica costituita dallo strato corneo cementato, a ciò si aggiunge una componente chimica protettiva, costituita per esempio dai peptidi antimicrobici
- termoregolazione
- relazione con l'ambiente mediante strutture nervose
- attrazione sessuale [ovviamente coglie l'occasione per sottolineare che siamo attratti dalla pelle del nostro partner e non dal suo fegato ndr]
- sintesi pro-vitamina D, che viene convertita in calcifeolo e trasformato in colecalciferolo dai raggi UV, che poi deve venire idrossilato in due posizioni dal fegato, con formazione di diidrossicolecalciferolo, che è la vitamina D3
- funzione immunitaria: la pelle è vista come un organo immunologico indipendente (Skin Immune System), cioè è in grado di generare autonomamente le proprie difese immunitarie. Tutti gli organi a contatto con l'esterno, come il sistema GI, presentano un'acerta indipendenza dal punto di vista immunitario, possono essere visti un po' come un organo linfoidi secondari. Tutte le componenti della pelle sono importanti per la sua funzione immunologica, ma soprattutto le cellule dendritiche. Se non avessimo la pelle moriremmo di infezione in pochissimo tempo, è una barriera estremamente efficace e estremamente ridondante. I peptidi antimicrobici della pelle sono prodotti sia costitutivamente ma possono essere anche indotti da patogeni.

Le cellule dendritiche, ovvero le cellule di Langherans, sono una linea di difesa molto importante. La loro peculiarità è che sono cellule mobili in grado di vedere e catturare i patogeni e portarli dai tessuti periferici ai linfonodi dove ci sono i linfociti T vergini e sono in grado quindi di attivarli mediante presentazione. Le cellule dendritiche sono dunque essenziali nell'induzione delle risposte immunitarie primarie in tutti gli organi, inclusa la pelle.

A questo punto i linfociti diventano cellule di memoria, centrali e periferiche, o cellule effettrici, che tornano nel tessuto in cui si è originata la risposta immunitaria per andare in contro all'agente patogeno che ha determinato la risposta.

Nella slide "Trans Thight Junction" è possibile vedere uno schemino in cui si nota come la cellula di Langherans sia in grado con le sue protusioni di infiltrarsi tra le giunzioni strette (tight junction) dei cheratinociti, al fine di sentire e cercare eventuali patogeni anche negli strati più superficiali, il tutto senza interrompere l'integrità fisica dell'epitelio; se percepiscono un patogeno lo "ciucciano", si attivano e vanno ai linfonodi attraverso i vasi linfatici. Queste cellule sono importanti anche nel mantenimento della tolleranza, perchè la tolleranza timica è fallace ed esse mantengono la tolleranza periferica nei tessuti normali in condizioni fisiologiche. Ci sono diversi tipi di cellule dendritiche: abbiamo le Langherans dell'epidermide, quelle dei tessuti connettivi normali tipo derma e quelle plasmacitoidi (che si attivano in corso di infezione virale e producono INFalfa e sono all'origine di malattie quali *lupus eritematoso* e *psoriasi*).

I linfociti T di memoria tendono a ricircolare nei tessuti dai quali sono stati stimolati. Gesù Cristo ci ha detto: "se quel patogeno è entrato dalla pelle, quei linfociti T è bene che mantengano la sorveglianza prevalentemente nella pelle" e lo fanno mediante homing receptor che riconoscono le venule post capillari della cute. E questo vale sia per la pelle, i polmoni, l'intestino.

Le risposte delle cellule T effettrici tendono a essere più efficaci nei tessuti in cui il patogeno è stato primariamente visto.

Un concetto importante è quello di *insufficienza cutanea*, in cui viene a meno una parte significativa della cute. Avviene ad esempio dopo ustioni estese o dopo gravi reazioni da farmaci o in caso di eritema persistente. In queste condizioni si creano delle complicazioni legate alla perdita di calore, nutrienti, elettroliti e altre sostanze. Inoltre viene meno la barriera che protegge dalle infezioni quindi il paziente è a rischio di morte. Si tratta di individui gravemente immunodepressi.

O la necrosi della pelle o lo stato di persistente infiammazione porta a alterazioni emodinamiche, termoregolarie, elettrolitiche e metaboliche a seconda della durata.

La percentuale di pelle che bisogna perdere per determinare una situazione del genere è variabile: un ragazzo è più resistente a perdite maggiori di pelle rispetto un anziano. Comunque già il 20 % di perdita crea situazioni gravi in tutti gli individui. Sembra poco ma se pensiamo che il palmo di mano corrisponde all'1%, capiamo che il 20% è tanto.

LESIONI ELEMENTARI

Le malattie della pelle sono classificate in base all'eziopatogenesi o in base alla lesione elementare, il cui riconoscimento è fondamentale per riconoscere la malattia. Gli errori diagnostici si fanno perchè non si riconosce la lesione elementare. Queste lesioni si distinguono in primarie o secondarie (che derivano dalle primarie e sono una loro conseguenza).

LESIONI PRIMARIE

La macula (o macchia) è una lesione solo di colore, non c'è nessuno spessore: un'area di eritema o una zona di depigmentazione. Possono essere presenti anche in bocca.

La papula è una lesione solida, palpabile, di solito meno di 5mm (al di sopra si parla di nodulo). Può derivare da un ispessimento dell'epidermide, del derma o di entrambi (il più delle volte). Un esempio è il *nevo di Miescher*, dato da un ispessimento del derma, o la *sarcoidosi cutanea* costituita da singole papule confluite in una placca o il *mollusco contagioso* di origine virale e infettivo. Nella bocca esempi sono il *carcinoma squamoso* o il *lichen planus* [malattia mucocutanea di origine immunitaria con danno ai cheratinociti ndr].

Il nodulo è al di sopra di 5mm ed è ben presente nella neurofibromatosi di tipo I, malattia genetica molto comune, dove prendono il nome appunto di *neurofibromi*. Altri noduli sono i *melanomi*, le *metastasi di carcinomi orofaringei-laringei* o i *linfomi cutanei*. I noduli sono spesso tumori, sono poche le infiammazioni che si presentano con noduli (*eritema nodoso* o *panniculiti*). Di solito infatti la flogosi si presenta con papule o placche.

La vescicola è una lesione elevata piena di fluido meno di 5mm, mentre si parla di bolla se superiore. Esempi di vescicole sono l'*herpes zoster* o *herpes simple* o *pemfigoide delle mucose*. Quando si rompe lascia l'erosione. Esempi di bolle sono *ustioni* di porzioni abbastanza estese o *pemfigoide* (malattia autoimmune).

La pustola è una vescica piena di pus, è quindi di colore giallo. Il pus è cremoso. I pazienti spesso confondono il siero della bolla con il pus della pustola, e tende a dire sempre "pustola". Ma il siero lascia una traccia umida sui vestiti mentre il pus è più cremoso, come quello dei krapfen [paragona il krapfen a una brioche con un piccolo ascesso dentro e poi dice che sono i dolci preferiti di Cassatella che è un appassionato di neutrofili e pus ndr]. Ci sono diversi tipi di pustolosi cutanee, una di questa è la *pustolosi palmare*, malattia infiammatoria comune nelle donne fumatrici dopo la menopausa.

[Il professore ricorda di imparare bene queste definizioni altrimenti dopo "non si capisce un caSSo di dermatologia" ndr]

La cisti è una cavità con una parete epiteliale contenente un ammasso solido, liquido o semisolido. Le più comuni sono le *cisti sebacee* che sono delle malformazioni congenite, delle cisti epidermiche in cui il tessuto epiteliale si è sviluppato male.

La placca è un insieme di papule che si sono fuse insieme, percepibile oalptoriamente. Qualcuno usa il termine "chiazza" (patch) per indicare placche molto sottili, è usato spesso in dermatologia ma sarebbe improprio. La *psoriasi* è una placca che deriva dalla fusione di papule. Altri esempi sono la *necrobiosi lipidica* [patologia degenerativa a comportamento *benigno* ed evoluzione lentamente progressiva coinvolgente il tessuto di supporto della cute (tessuto connettivo) ndr], l'*infiltrato linfocitario* e la *leucoplachia* della bocca [caratteristica placca bianca che si forma soprattutto nella cavità orale a causa di una eccessiva ed anomala cheratinizzazione dell'epitelio ndr].

Il pomfo è una lesione eritema-edematosa (sarebbe una placca di per sé). E' una lesione fugace che dura meno di 24h di solito ed è tipico dell'*orticaria*, mentre la placca normale dura molto di più, giorni, settimane, mesi o anni. Dopo il passaggio non lascia danni, cicatrici o segni emorragici. E' come una puntura di zanzara ma questa ti lascia al centro il segno emorragico perchè prima di succhiare sangue inietta una sostanza anticoagulante altrimenti le si coagula il sangue "nel tubo", tutti gli insetti fanno così.

LESIONI SECONDARIE

Le squame ("roba bianca") sono una lesione secondaria caratteristica della *psoriasi*. Chi soffre di questa malattia oltre al problema estetico presenta un'intensa desquamazione: quando si sveglia alla mattina perde "etti" di pelle e sono quindi pratici di aspirapolvere.

L'erosione è una perdita circoscritta di epidermide che non sanguina perchè non prende il derma sottostante dove vi sono i vasi sanguigni. Una bolla di *pemfigoide* o *herpes simplex* quando si rompono lasciano inizialmente un'erosione.

L'escoriazione è simile all'erosione solo che è traumatica mentre l'erosione è spontanea.

L'ulcera è una lesione della pelle a lenta e difficile cicatrizzazione che coinvolge anche il derma. E' una perdita di sostanza [se vogliamo dimagrire poco possiamo farci venire un'ulcera]. Ci sono anche ulcere autoprovocate che si riconoscono per le forme solitamente geometriche.

La ragade è una soluzione di continuo della cute senza però perdita di sostanza che vengono nei piedi di Frodo del Signore degli Anelli o sulle labbra. Si formano in ogni caso in cui si verifichi un ispessimento cutaneo e quindi si ha perdita di elasticità a cui seguono dei tagli che sono un grande problema a livello palmo plantare perchè possono impedire di lavorare in quanto molto dolorose.

Le croste derivano da pus o sangue essiccato in superficie. Si formano dopo *herpes simplex* ad esempio.

La lichenificazione è un ispessimento dell'epidermide con aumento della quadrettatura. Deriva dal grattamento prolungato fatto "di striscio".

L'atrofia è la riduzione della quantità di tessuto, può essere *epidermica*, *dermica*, *dermoepidermica* o *sottocutanea*. Quando è solo della pelle la cute diventa molto sottile e si vede il "disegno" sotto. Quando dermoepidermica si vede un afflosciamento della pelle. Può essere causato ad esempio dall'uso prolungato di cortisonici in pomata topici (cutanea) o da iniezioni di insulina (sottocutanea).

La cicatrice è il rimpiazzo di tessuto normale con tessuto di sostituzione fibroso. La cicatrice di solito è normale e colma la ferita in maniera adeguata ma ci sono casi in cui la cicatrice copre in maniera non sufficiente (cicatrice atrofica) o in eccesso (cicatrice ipertrofica e *cheloide*). Questi ultimi sono comuni nei maschi in zone specifiche come le spalle dopo interventi chirurgici, lesioni

acneiche o escoriazioni traumatiche. Ci sono anche cheloidi spontanei, spesso dolorosi che si estendono al di là del difetto da colmare e difficili da eliminare.

Lezione di Dermatologia del 7/10/2013 (1)

7/10/2013: Malattie cutanee batteriche e Micosi cutanee

Dermatologia

Professor G. Girolomoni

Sbobinatore: Sebastiano Toniolo

Revisore: Alessandro Gavras

MALATTIE CUTANEE BATTERICHE

Slide 2

Le principali malattie batteriche della cute sono causate dai piogeni classici, che sono lo *Staphylococcus aureus* e lo *Streptococcus pyogenes*. Si distinguono generalmente due tipi di infezioni:

- Non follicolari
- Follicolari

Follicolari significa che interessano in modo specifico il follicolo pilifero.

Questo è un elenco delle infezioni batteriche comuni, ma tra queste le più comuni sono l'impetigine e l'erisipela che sono veramente frequenti da osservare. Le altre sono più rare.

Non follicolari

L'impetigine è la malattia più comune dei bambini, dell'età pediatrica. Si distinguono diverse forme [nonbullous; bullous; blistering distal dactylitis; SSSS NdR, da slide].

L'erisipela è tipica dell'adulto e dell'anziano.

Tra le forme più rare, la cellulite, nel senso anglosassone del termine, "cellulitis", che è un'infezione più profonda. Alcuni chiamano cellulite superficiale l'erisipela e cellulite profonda la cellulite di una volta.

Le forme **follicolari** sono le:

- follicoliti, sono estremamente comuni e molto spesso banali come tipo di malattia;
- Il foruncolo invece è più interessante.

Slide 3

Ci sono poi infezioni da Gram-. La forma più comune è l'intertrigine del piede.

Le infezioni di Corynebatteri sono delle malattie abbastanza frequenti e mai riconosciute in genere, cioè il paziente non se ne accorge per molto tempo, non va dallo specialista perché non danno molto fastidio. Tra queste l'eritrasma.

La pelle è sede di altre forme di infezione che non facciamo, sono forme rare.

Slide 4

Flora cutanea

La pelle presenta una flora batterica che comprende tanti tipi di batteri (Gram+, Gram- e anche lieviti). Tra i batteri commensali in alcuni casi c'è lo stesso *Staphylococcus aureus* che è un commensale, ma anche un patogeno. È un commensale tipicamente delle narici e delle pieghe inguinali che rappresentano una riserva del batterio. È presente in una grande fetta della popolazione normale, però è spesso causa di queste malattie batteriche. Ci sono altri commensali: vari aerobi coriniformi; il *Propionibacterium acnes* è l'agente eziologico dell'acne, non è il *primum movens* dell'acne, ma è un agente che interviene nella pustolazione dell'acne; tra i lieviti i membri del gruppo della *Malassezia* sono agenti saprofiti, ma patogeni in alcuni individui e causano malattie in alcuni individui.

Slide 5

[La parte destra della slide] è una distinzione della malattia batterica della cute a seconda del livello di profondità della lesione. La lesione superficiali sono l'impetigine. L'ectima è profondo. L'ascesso, il flemmone e la fascite.

[Parte sinistra della slide] Per quanto riguarda le infezioni follicolari: follicoliti superficiali, follicoliti profonde e il foruncolo.

Queste sono le malattie che si chiedono all'esame, non si chiede ad esempio l'antrace della cute o la tubercolosi cutanea.

Slide 6

Impetigine

Eziologia: Staphylococcus aureus e lo Streptococcus piogene. La trasmissione avviene per contatto interumano.

Fattori di rischio sono le ferite sulla pelle, l'ambiente caldo-umido e la scarsa igiene. È una malattia tipica dei mesi estivi, tipica nei Paesi tropicali. Ad esempio i bambini delle favelas brasiliane nelle foto hanno tutti l'impetigine, hanno delle croste in viso che è l'impetigine.

Si distinguono *due forme* di impetigine:

- Non bollosa
- Bollosa

La non bollosa è la più comune. La lesione elementare è una vescico-pustola, una vescicola che poi si evolve in pustola, che si rompe e fa una crosta.

Nella bollosa la lesione elementare è una bolla ed è legata a dei batteri fagici per virus che producono delle tossine che dissolvono alcune proteine dei desmosomi dei cheratinociti: si chiamano esfoliatine. Quindi causano la comparsa di bolle.

La *diagnosi* di queste forme è clinica. Generalmente non si fa l'esame culturale perché richiede una risposta di alcuni giorni e a parte casi eccezionali non si fa. La malattia colpisce i bambini in età scolare, scuola materna ed elementare. Spesso si vedono delle piccole epidemie di questi casi. La malattia è anche auto contagiosa, quindi il bambino grattandosi se la trasferisce [per quello che... non si capisce NdR].

Slide 7

Spesso esordisce al viso, nelle sedi esposte, intorno alla bocca e alle narici con delle vescico-pustole che poi si allargano dando luogo a delle superfici erose che si ricoprono di croste, cosiddette mieliceriche, perché ricordano il miele rappreso: croste mieliceriche.

La forma bollosa dà luogo a delle bolle [figura in basso a destra], anche molto ampie, spesso con la base eritematosa.

Slide 8

Oltre all'impetigine esistono delle dermatosi infiammatorie impetiginizzate. Il termine impetiginizzazione sta ad intendere la sovrapposizione batterica di una malattia pre-esistente, che può essere, come in questi casi, un Herpes simplex o un eczema topico. Qui si vedono un Herpes e un eczema con l'impetiginizzazione. Poi c'è una dermatite atopica in un bambino con impetiginizzazione. La dermatite atopica è una malattia infiammatoria della pelle con una grossa componente genetica in cui la malattia è predisposta alle infezioni batteriche e quindi facilmente si impetiginizza. Quindi è un termine diffuso per indicare la sovrapposizione.

Slide 9

SSSS

Esiste una *variante* rara, ma importante, di impetigine bollosa che è la sindrome combustiforme stafilococcica, sindrome delle quattro S, four S syndrome, Staphylococcal scalded skin syndrome. La denominazione italiana è in disuso. È una variante diffusa dell'impetigine bollosa. È una malattia quasi esclusiva del neonato, è raro dopo i primi mesi di vita perché una questione di dose-dipendenza: c'è un'infezione in una sede corporea, di solito in una sede cutanea qualunque, da cui il virus che infetta il batterio produce la tossina che va in circolo e provoca il distacco epidermico a distanza. Nel neonato la quantità di tossina è sufficiente a volte per provocare larghi distacchi di pelle dappertutto. Nel bambini più grandi è più localizzato, ma in quelli piccoli è diffuso. La malattia *può causare* febbre, mentre l'impetigine normale non dà quasi mai febbre. È una malattia importante perché può provocare distacchi di larghe aree cutanee e dare luogo a sindromi di insufficienza cutanea, con febbre, perdite di liquidi, disidratazione, squilibri elettrolitici ecc.

Slide 10

Esempio. La pelle si sfalda senza lasciare sangue sotto, c'è un distacco superficiale. La bolla, essendo superficiale, è fibra e quindi la bolla non vede. È una forma importante, non è drammatica, ma tutto quello che capita ai bambini piccoli è drammatico e va differenziato da altre malattie che vedremo.

Slide 11

L'impetigine essendo comune richiede una *diagnosi differenziale* con tante altre forme, ad esempio con l'Herpes simplex, con le punture degli insetti, però di solito è una malattia che viene riconosciuta subito dai pediatri, tant'è che i dermatologi ne vedono poche perché vengono già trattate dal pediatra di base. È una malattia caratteristica perché le lesioni si moltiplicano in pochi giorni.

Slide 12

Si cura con *terapia* antibiotica topica e/o sistemica. Per poche lesioni basta la topica, ma raramente si fa solo la topica perché ci potrebbero essere altre lesioni in incubazione in altre sedi perciò si dà sempre terapia topica e sistemica.

- Antibiotici topici sono mupirocina (bactroban), acido fusidico e la retapamulina. Altri come gentamicina e eritromicina si usano meno perché c'è una diffusa resistenza.

- Le lesioni vanno medicate per evitare l'autocontagio.

- Gli antibiotici sistemici sono quelli tipici per i batteri Gram+, quindi betalattamici (penicilline, cefalosporine) oppure macrolidi.

Slide 13

Erisipela

L'infezione più comune nell'adulto è l'erisipela, dovuta generalmente a Gram+, soprattutto lo **Streptococco Piogene, ma anche a Gram-**, come Klebsiella, Yersinia enterocolitica, Haemophilus influenzae.

Richiede dei *fattori di rischio*, i più importanti sono: la soluzione di continuo della cute; la stasi linfatica; l'immunosoppressione. La *sede* più comune è la gamba. La soluzione di continuo più comune che è associata all'erisipela è la tinea pedis. Queste infezioni dei piedi da parte di funghi causano delle ragadi, soluzioni di continuo che favoriscono lo sviluppo dell'erisipela. Oppure anche i tagli che si procurano soprattutto nelle persone anziane perché la pelle si ispessisce, si formano delle ragadi sui piedi. Anche la stasi linfatica, perciò sono particolarmente a rischio di erisipela i pazienti che hanno avuto delle linfadenectomie regionali. Per esempio nel carcinoma della mammella c'è l'eliminazione dei linfonodi dell'ascella e spesso c'è l'erisipela del braccio.

Le sedi più comuni sono le gambe, le braccia e il volto. Nel volto spesso la soluzione di continuo è nel naso, nell'orecchio. Spesso in questi sedi la soluzione di continuo è traumatica perché il paziente si incide il naso con oggetti vari per eliminare croste dal naso e si formano delle lesioni che portano all'erisipela.

Si *manifesta* con un po' di febbre, più o meno variabile. Si manifesta con i sintomi di un'infezione, quindi febbre, malessere. C'è anche una placca sulla cute, con lo scalino, che si sviluppa nel giro di poche ore. Qualche volta assume caratteristiche bollose, emorragiche o necrotiche, con la formazione di ulcere.

La *diagnosi* è clinica.

La *terapia* antibiotica è sistemica:

- Forme lievi: antibiotici orali

- Forme gravi: antibiotici generali.

Slide 14

Esempi di erisipela. Tipico è alla gamba, dove si deve differenziare dalle tromboflebiti che però non sono così eritematose e non c'è febbre. Nell'immagine del braccio si apprezza il limite netto delle lesioni e una specie di scalino. [Immagine in alto a sinistra] questa è partita probabilmente dall'orecchio. [immagine centrale] qui si è lesionato il naso e si vede la bolla. Questi sono soggetti che vanno quasi sempre in pronto soccorso perché gli si forma in 48 ore e non fa in tempo ad andare né dal medico né dallo specialista.

Può essere recidivante anche diverse volte se il fattore di rischio non è rimosso, in chi ha la stasi linfatica, in chi ha soluzioni di continuo.

Slide 15

Cellulite

La cellulite è simile all'erisipela, ma è più profonda, si vede meno l'eritema, si vede meno lo scalino, è più quello che si chiama impastamento dei tessuti. È più difficile fare la diagnosi. Queste lesioni quando sono alle gambe fanno male. La cellulite è più grave perché essendo più in profondità tende più a invadere i tessuti, a coinvolgere la fascia muscolare e il muscolo dando una fascite necrotizzante. Questo è un evento profondo che richiede una toilette chirurgica dei tessuti aiutandosi con la risonanza magnetica visto la profondità, altrimenti non guarisce. Quindi la fascite necrotizzante è una emergenza chirurgica e generalmente viene curata in chirurgia plastica o chirurgia generale, se non c'è la c. plastica. Quindi rimozione chirurgica si effettua per la fascite necrotizzante, non per la cellulite.

Slide 16

Esempi di cellulite. Si vede poco, si vede la gamba che si gonfia, la pelle diventa dura, c'è febbre. A volte associato all'erisipela o alle infezioni cutanee batteriche, c'è una linfangite che è un'infiammazione dei vasi linfatici. Nell'immagine si vede una cellulite al piede e c'è un cordoncino rosso che è una linfangite [si può notare sulla gamba dell'immagine in posizione ventrale, NdR]. C'è il linfonodo satellite che diventa grosso e dolente.

Slide 17

Intertrigine dei piedi

L'infezione più comune da Gram- è l'intertrigine dei piedi. La causa più comune è la **Pseudomonas aeruginosa**, ma anche altri batteri.

Fattori di rischio: tipica dei maschi, soprattutto quelli che usano le scarpe anti-infortunistiche, perché sono calzature spesso pesanti in cui la sudorazione non è favorita. In molti casi c'è anche una predisposizione di qualche tipo, perché chi ce l'ha tende ad avere delle recidive, spesso a lungo e anche se si eliminano i fattori di rischio la malattia si ripresenta. Quindi c'è una componente di deficit di meccanismi di difesa locale che non si conoscono.

Si *manifesta* con delle erosioni eritematose negli spazi interdigitali dei piedi, che poi si fondono e producono un abbondante essudato, per cui non riescono a portare le scarpe perché si bagnano i piedi dall'interno della calzatura. La lesione è aperta e quindi si può fare l'esame batteriologico. Nell'erisipela normale per avere il materiale per fare un esame colturale batterico dovete fare una biopsia, quindi di solito non si fa a meno che non ci sia una lesione aperta. In questo caso la lesione è aperta e c'è l'essudato che si può usare per fare l'esame colturale con l'antibiogramma.

Si *cura* con gli antibiotici guidati dall'antibiogramma, generalmente quelli attivi sui Gram-. Quindi i fluorochinoloni, le cefalosporine di terza generazione, o a volte gli aminoglicosidici.

Slide 18

Slide 19

Le infezioni follicolari sono la follicolite superficiale, follicoliti profonde e foruncoli.

Follicoliti superficiali

Le follicoliti superficiali sono dovute allo **Stafilococco aureo**. Sono quelle che normalmente la gente comune chiama foruncoli, sono in realtà delle follicoliti.

Sono delle pustoline superficiali, sopraelevate rispetto alla pelle perché in corrispondenza del pelo.

Slide 20

Sono banali. La gente comune le chiama "pimple", foruncolo, ma è una follicolite. A volte sono uno o due, ma a volte sono numerosi. Ci sono situazioni che ne favoriscono lo sviluppo, per esempio frequentare molto alcune piscine e l'uso di certi farmaci. Studentessa: "C'è una correlazione con l'alimentazione? Tipo con Nutella o il salame"

Slide 21

Foruncolo

Il foruncolo è una follicolite con un ascesso perifollicolare che causa necrosi del follicolo. È un ascesso, quindi è grosso, 1 o 2 cm di diametro. Talvolta è associato a febbre. È una patologia che [spinge il paziente] ad andare al pronto soccorso, perché è grosso e si spaventa. Quando guarisce emette il cencio necrotico, che è il pelo morto, e rimane un buco che guarisce per cicatrice. Il foruncolo lascia sempre la cicatrice. Va curato con antibiotici sistemici.

Slide 22

[Nell'immagine] si vede un foruncolo, mentre quello di prima era la follicolite.

Le foruncolosi, cioè foruncoli recidivanti, sono spesso associati a stati di immunodepressione iatrogena, al diabete (che favorisce le infezioni).

Slide 23

Oltre le follicoliti batteriche, esistono **follicoliti di altra natura**. Non tutte le follicoliti sono batteriche. Esistono follicoliti da funghi, come si vede [dalla foto a sinistra] del nuotatore. Può derivare da Herpes simplex ecc.

Slide 24

[Nell'immagine ci sono] delle **pseudofollicoliti** sono tipiche delle donne che si depilano gli arti inferiori e i genitali. La depilazione non deve essere eccessiva, perché si sviluppa il famoso "pelo incarnito", che crea queste pseudofollicoliti. Nel

maschio sono comuni nella barba [immagini di destra]. A volte colpisce anche agli uomini a causa della depilazione, ma si depilano meno.

La follicolite NON è l'acne. La lesione elementare dell'acne è il punto nero, il comedone, che dà luogo ad una follicolite, che dà luogo ad una serie di eventi. L'acne la faremo nell'ultima lezione, è una malattia polimorfa, in cui ci sono varie lesioni che iniziano con il comedone, microcisti, pustole, noduli. È legata ad un'eccessiva produzione di sebo che per motivi specifici non riesce ad essere estromesso dalla zona del follicolo, a cui consegue la rottura del follicolo, una prima infiammazione che è chimica (legata agli acidi grassi metabolizzati dal batterio) e cui segue una infezione da *Propionibacterium acne*. Quindi è una malattia complessa, polimorfa nell'espressione, che dipende in parte dall'eccessiva stimolazione ormonale e che va curata perché diversamente lascia cicatrici. È una malattia a volte trascurata perché la gente pensa che nei ragazzi guarisca da sola. Essa guarisce, ma lascia le cicatrici, che poi ti segnano per tutta la vita (vedi personaggi famosi come Cassano). Ci sono gli strumenti per curarla e va curata bene.

Slide 25

Scarlattina

Accenno alla scarlattina è una malattia esantematica abbastanza comune, perché non c'è il vaccino. È dovuta ad uno **Streptococco** beta-emolitico fagico per un virus che produce la tossina eritrogenica. Si manifesta come una faringotonsillite, a cui segue poi un esantema, che è un enantema, formato da piccoli elementi papulosi tendenti alla confluenza e alla bocca si manifesta come una lingua a fragola ("strawberry tongue"). È importante perché come tutte le infezioni da *Streptococco* beta-emolitico può dare luogo, nel tempo, a complicazioni come la febbre reumatica o la glomerulonefrite acuta. Quindi va curata con gli antibiotici. Va differenziata da altre infezioni dei bambini, come la rosolia, la varicella, il morbillo. Siccome c'è la faringotonsillite, si può cercare lo *Streptococco* con il tampone faringeo.

Slide 26

Questa è una tipica scarlattina con questi elementi molto piccoli, la lingua a fragola (perché ricorda una fragola). Una caratteristica della scarlattina è che quando guarisce dà luogo ad una desquamazione a larghi lembi.

MICOSI CUTANEE

Slide 2

Si distinguono tantissimi tipi di micosi, però semplicemente:

- **Superficiali:** il fungo non va oltre l'epidermide
- **Profonde**

Possono essere dovute a:

- dermatofiti, che sono i tipici funghi filamentosi che si riproducono con le spore che infettano lo strato corneo. Sono causa di micosi superficiali;
- lieviti che sono la *Candida* e la *Malassezia*, si riproducono con gemmazione;
- le muffe, non parleremo di infezioni cutanee da muffe, che sono rare dell'individuo normale e sono tipiche dei soggetti immunodepressi, soprattutto dei trapiantati di organo o dei grossi immunodepressi iatrogeni, come nelle malattie autoimmunitarie o l'AIDS (ma adesso l'AIDS non si manifesta più in queste forme perché si curano).

Slide 3

Le micosi, come tutte le infezioni, possono essere più o meno infiammatorie, a seconda del rapporto che si instaura tra l'agente e la risposta immunitaria dell'ospite. Quindi esistono forme pochissimo infiammatorie e forme molto infiammatorie.

Slide 4

Le tinee, tigna in italiano, sono infezioni cutanee da dermatofiti. Questo termine si usava nei secoli scorsi per indicare varie situazioni, ma oggi si intende per tigna un'infezione da dermatofiti. Si vede [nella seconda immagine da sinistra] che il fungo, colorato con il PAS, infetta lo strato corneo [sono quegli addensamenti orizzontali più scuri che si vedono nel vetrino in corrispondenza dello strato corneo, NdR]. [In riferimento all'immagine in alto a destra, NdR] Questo è spesso sufficiente per indurre una risposta infiammatoria, talvolta si formano micro-ascessi con neutrofili [è l'elemento centrale più scuro, NdR]. Nell'immagine si possono riconoscere i filamenti dei funghi. Quindi c'è un infiltrato infiammatorio molto importante, che dipende dalla capacità dell'organismo di mettere in atto queste risposte infiammatorie. Negli individui immunodepressi qualche volta ci sono delle grandi infezioni, però siccome prendono farmaci immunosoppressori la risposta infiammatoria è minima e non si vede in modo marcato.

Essendo così superficiale l'infezione, si può ottenere con esame microscopico diretto: grattando via la pelle lo strato corneo ad esempio con un bisturi e mettendolo su un vetrino, si può fare la diagnosi della presenza del dermatofito, ma non del tipo di dermatofita. Si riscontrano questi casi [immagine in basso a sinistra]: al microscopio si vedono queste ife settate. Se le colorate con inchiostro di china [immagine in basso a destra], si notano questi casi molto interessanti.

Nelle malattie infettive la diagnosi si fa sempre dimostrando l'agente eziologico. Questo è abbastanza semplice, ma da noi lo fanno in pochi, perché non è pagata. (Negli altri Paesi del mondo quando si fa la visita: visita 80, analisi microscopica 20, tampone 10; quindi sei stimolato a farla. Da noi non c'è questo uso.) Però è utile farlo perché una volta che sei sicuro della diagnosi, la terapia sarà più sicura e più semplice e più certa.

Slide 5

Le *tinee* si chiamano con il suffisso della sede in cui sono: *tinea corporis*, *faciei*, *manum*, *cruris* (inguinale), *pedis*, *unguium*, *capitis* e *barbae*.

Slide 6

I **generi** più importanti sono il *Trichophyton*, *Epidermophyton* e *Microsporum*. È come si presentano al microscopio nelle piastre di coltura.

Slide 7

La **tinea corporis** si manifesta con queste lesioni centrifughe, marginate. Marginate significa che la lesione si espande dal centro alla periferia, accentuandosi alla periferia, cioè alla periferia è più evidente il margine rispetto al centro. [Immagine in alto a sinistra] Inizia con una placca superficiale eritematosa, a volte coperta da pustole e poi si allarga progressivamente, come si vede in questa signora [foto in basso a sinistra] o come si vede in questo paziente trapiantato di fegato [immagine in alto a destra]. Questa [immagine in basso a destra] è una signora di colore. Si vede che nelle regioni non si vede mai l'eritema, però si vede la emarginazione. [Figura a destra] questa ce l'ha con cerchi concentrici, sembra la @. Uno degli agenti più comuni è il *Microsporum Canis*, che non è né del cane, è del gatto. Negli animali domestici dà luogo a zone di perdita di pelo. Queste lesioni si sviluppano in pochi giorni, 5-6-7 giorni, e si moltiplicano. Quindi allertano il paziente perché vede la lesione crescere in pochi giorni e va al pronto soccorso. È difficile dal medico di base perché spesso non riesce ad interpretare bene queste lesioni.

Slide 8

Esempio di **tinea faciei**. Sempre lesioni marginate, si moltiplicano, anche nei bambini. Nella signora [in alto a sinistra] era stato interpretato in modo sbagliato. Venne da me perché fecero una biopsia e pensavano a sarcoidosi cutanea, io gli ho fatto un esame al microscopio: fungo. Curata per il fungo e la biopsia è stata inutile. Spesso prende sede attorno all'occhio.

Qui dopo la diagnosi e una cura di 15 giorni il paziente è guarito.

Slide 9

Tinea manum. Anche qui lesioni marginate. La diagnosi è difficile perché le mani sono sede di eczemi, dermatiti da contatto.

(Come sempre capita in medicina: più ne pensi, più ne trovi. Se hai un ventaglio di tre malattie nella testa, ne pensi tre; se ne hai cinquemila, ne pensi cinquemila. Il paziente quando vede che tu pensi, a volte non capisce e pensa che tu non sai. Invece no! Perché devo pensare a cinquemila malattie diverse e quindi ci vuole un attimo di più di quello che ne pensa solo tre. Però il paziente apprezza la diagnosi rapida, risoluta e sicura, ma magari ha sbagliato tutto. Però spesso le malattie guariscono da sole, anche le micosi lo fanno molte volte.)

Slide 10

Tinea cruris. Vedete che esordisce dal fondo delle cosce e poi si allarga. Molto comuni d'estate ed è una malattia esclusiva del maschio, perché ha la borsa che crea una zona di maggiore umidità. Così se prendete i ciclisti, l'80% ce l'hanno, solo che loro non lo sanno che è una malattia. Fa un po' di prurito, pensano che sia un'irritazione e se la tengono.

Slide 11

Tinea pedis. Ci sono due tipi: il piede d'atleta, che si manifesta [con del materiale caseoso, NdR] tra le dita, con l'erosione superficiale e fa prurito. Però è difficile farsi diagnosi da soli (si vede in televisione). Poi c'è il tipo a mocassino perché riproduce la forma di un mocassino, con questa desquamazione e questi sono funghi nelle persone normali. Nelle persone particolari sono molto peggiori.

Slide 12

Le unghie (**tinea unguium**). Questa è una sede frequente di infezioni da fungo. È una diagnosi che spesso è sovrastimata. Fanno pubblicità su prodotti per le infezioni delle unghie, in realtà le principali cause di danni alle unghie non sono i funghi, sono i traumatismi e altri. Però nella cultura della gente queste dipendono dai funghi. Le micosi delle unghie vanno dimostrate con l'esame culturale ad hoc. Per esempio nelle forme distali, va rimossa la parte iniziale delle squame che ci sono sotto, preso il materiale più dell'interno, messo in piastra e coltivato bene. Se cresce il fungo, vuol dire che c'è un'infezione. Allora si cura a lungo: ci vogliono mesi per curare una malattia delle unghie da funghi, perché serve il tempo per la ricrescita dell'unghia. Ci sono dei laboratori in cui ci sono delle contaminazioni da funghi delle piastre e i test vengono sempre positivi. Perciò bisogna mandare il paziente dalla persona che sa fare il prelievo e la coltura nel modo giusto.

Slide 13

Poi ci sono le **tricomicosi**, cioè le tinee capitis e tinea barbae.

Slide 14

La più comune è la **tinea capitis** che è una malattia dei bambini, è rarissima nell'adulto. Si manifesta, siccome il fungo parassita il pelo, con il fusto del capello che si spezza. Quindi ci sono zone di alopecia, come nelle foto. Il pelo si spezza alla distanza di 1 o 2 mm dalla superficie e il bambino diventa pelato in quella zona. Di solito è associato a desquamazione di fondo con delle forme infiammatorie e eritema importante. Nelle forme più infiammatorie con pustole, noduli e cicatrici. Le lesioni si espandono rapidamente: la mamma va dal pediatra molto preoccupata perché c'è il bambino a cui si formano queste chiazze.

Studentessa: "l'alopecia è permanente?"

Slide 15

Tinea barbae ora è molto rara, una volta non era così rara, non so perché.

Slide 16

C'è infezione del pelo e bisogna fare un esame microscopico diretto: bisogna strappare via il pelo (che viene via facilmente perché è alterato) dalla periferia della lesione, lo si mette al microscopio con la potassa caustica e vedete tutte le ife [figura in basso a destra]. Qui [foto in alto a destra] vedete un infiltrato infiammatorio intorno ad una forma più sciosa, cioè di infezione infiammatoria del pelo, che tenta di distruggere il pelo.

Slide 17

Quindi è possibile diagnosticare i funghi delle micosi superficiali con l'esame microscopico diretto, oppure si può fare l'esame culturale. Raramente serve l'esame istologico. A volte capitano casi di infezione di tinee di qualsiasi tipo, trattate con cortisone perché il paziente va dal farmacista che di prima battuta gli dà gentalyne beta. Il cortisone su queste lesioni crea un momentaneo miglioramento perché riduce la componente infiammatoria, ma poi la malattia ritorna in una forma atipica che si chiama **tinea in incognito**. Per fare la diagnosi di tinea in incognito serve la biopsia. È una forma comune.

Infezioni da lieviti, sempre superficiali: Candida e Malassezia.

Slide 18

Candida. È un *ospite* abituale della *bocca* e della *vagina*. Può causare in situazione di fattori di rischio particolari, delle infezioni delle mucose o della cute. Le condizioni più favorevoli sono, nel caso della cute, l'eccesso di umidità o, nel caso delle mucose, altre situazioni. Non è parte della flora cutanea normale, è parte della flora mucosale e della vagina. Perciò non ha mai senso fare un esame colturale per candidosi in una bocca o in una vagina, bisogna fare l'esame microscopico diretto, per vedere le forme vegetative, non le spore. Spesso si fanno esami colturali in queste sedi che non ha senso, non serve.

Slide 19

La *Candida* in *coltura* è molto elegante, con colonie lucide e biancastre. Si presenta così nei tessuti [foto a destra].

Slide 20

Questi sono alcuni *fattori* che influenzano sia il carriage che l'infezione nel caso della mucosa orale o anche della mucosa vaginale.

- L'ambiente acido, per prevenire le candidosi vaginali si usano i lavaggi di bicarbonato, perché aumentando il pH si riduce la probabilità di infezione
- La xerostomia, cioè la secchezza orale
- Radioterapia
- Scarsa igiene orale
- Corticosteroidi in aerosol, che nella bocca favoriscono
- Fumo di sigaretta
- Uso di antibiotici a largo spettro
- Diabete
- immunodeficienza

Slide 21

Nella candidosi orale, le forme più comuni sono:

- la forma acuta pseudo-membranosa, il cosiddetto mughetto. [Slide 22] Molto comune nei bambini. Si formano delle strutture che sembrano ricotta attaccata alla parete della bocca. Viene via con una spatolina e sotto lascia un'erosione. [Il prima e il dopo di questa operazione si vedono nelle foto a destra, in alto e in basso, rispettivamente]. Questo è il mughetto classico, in inglese si chiama "thrush". [Slide 23] Stomatite da Candida. [Slide 24] Questa è una forma in un paziente con AIDS; all'epoca non la curavano subito e quindi i pazienti erano più immunodepressi.
- Le forme acute eritematose [slide 25]. Ci sono zone di mucosa eritematosa, con bruciore e dolore. Anche nel mughetto dà bruciore. [Slide 26] Lingua con Candida. Questa è pseudo membranosa, questa è eritematosa-atrofica [quella di destra]. Un quadro come il secondo, la lingua lucida, si ha anche (diagnosi differenziale) nelle avitaminosi da acido folico, da vitamina B12 e dalle carenze di ferro gravi. Questa è la sindrome di [Kluber-wilson, la pronuncia è più o meno questa, ma non si capisce bene, NdR]. Quindi una lingua lucida può essere o la Candida o una avitaminosi o una carenza di ferro. Per quello che quando un soggetto ha una malattia della bocca, spesso, anche senza sapere che cos'è, la gente prende le vitamine. Quando c'è però una avitaminosi che ti dà una lingua così, i globuli rossi sono talmente grossi che non passano le arterie, c'è una macrocitosi, un'anemia macrocitica già molto evidente. C'è il ?? degli eritrociti che aumenta molto, sopra i 110. Poi si dosano le vitamine nel sangue.
- [candidosi atrofica (eritematosa) cronica
- Candidosi iperplastica cronica, NdR da slide]

Slide 27

C'è anche la **candidosi genitale** che dà vulvovaginiti e balaniti (cioè infezioni del glande). L'infezione del prepuzio è la balanopostite. La *vaginite* da Candida si manifesta con un bruciore, prurito e la fuoriuscita di un essudato che è cremoso (sembra latte cagliato, oltre ad un certo maleodore). La *balanite* si manifesta con delle pustole su base eritematosa che si evolvono nel giro di poche ore, di solito dopo un rapporto sessuale. La donna può avere o meno la vaginite da Candida, perché la Candida c'è sempre nella vagina. Magari in quel momento il soggetto maschio è in una situazione di immunità locale ridotta e quindi gli viene la candida, oppure la femmina ha una carica candidosica molto alta.

Slide 28

Questa è una candidosi un po' estrema, dove, oltre alla secrezione cremosa, ci sono anche le pustole sulla parete.

Slide 29

Esempi di balaniti da Candida. Le foto, tranne quella in basso a destra sono relativamente comuni. Le pustole sono molto superficiali, si rompono e si formano questi effetti.

Slide 30

Esiste una candidosi delle pieghe, che viene nei neonati. La candidosi del neonato era comune una volta, adesso meno perché i pannolini sono meno occludenti, la cura del bambino è molto più forte di quella di una volta, per cui ne vediamo poche. Di solito sono malattie che vede il pediatra e le cura.

Slide 31

Da noi è più facile che all'adulto vengano queste pustole sulle pieghe. La caratteristica che ti permette di dire che è una Candida è perché c'è una lesione centrale con delle pustole satelliti, una satellitosi caratteristica.

Slide 32

Questa è una tipica sede delle donne molto pettorute, quando diventano anziane, quando il seno copre l'addome e si crea umidità e macerazione che fa la Candida. Queste sono tutte pustole.

Slide 33

Un'ultima malattia che è la **tinea versicolor**, che vi sarà comune, perché ce l'hanno molti soggetti, probabilmente anche in quest'aula. Malattia molto comune, causata dal fungo *Malassezia furfur*, che è un fungo che abbiamo tutti sulla pelle, ma in alcune persone, per motivi ignoti (probabilmente legati all'immunità innata della cute) entra in fase vegetativa, si moltiplica e produce le lesioni. Il fungo è molto superficiale. Fa questo aspetto che gli inglesi chiamano "spaghetti and meatballs" perché sembrano gli spaghetti col ragù [vd immagine di destra]. La manifestazione è tipica.

Slide 34

Questi sono gli agenti eziologici. [tutte Malassezie, NdR]

Slide 35

L'aspetto è caratterizzato da macchie brunastre, che vengono soprattutto ai lati del collo e poi via via al torace. Le macule inizialmente sono brunastre e poi sono bianche.

Slide 36

Si evolvono in una forma ipopigmentata. Questa è in assoluto la micosi più comune, che vediamo soprattutto nella gente giovane. Erroneamente chiamata da volgo "fungo di mare", perché chi ce l'ha se ne accorge quando va in spiaggia. Questo perché la cute, affetta dal fungo, non si abbronzava e quindi la gente di prenderla al mare. Ci sono leggende metropolitane come quella che si viene contagiati sul bagnasciuga, ma non è così. L'infezione si scatena nei mesi in cui c'è una sudorazione maggiore, cioè maggio. Poi il fungo produce delle sostanze ben note, come lo squalene, che bloccano la sintesi di melanina. Perciò dove c'è l'infezione non ci si abbronzava e quindi lo si vede in negativo perché la cute non si abbronzava. Non è grave, ma non è esteticamente piacevole.

Slide 37

Questi sono i **trattamenti antifungini** topici e sistemici. Le classi [topiche, NdR] più diffuse sono quelle degli imidazolici e delle allilammine. Poi ci sono trattamenti sistemici. A seconda della gravità della malattia si fa la terapia topica o anche sistemica. Se un paziente è affetto da una tinea cruris molto spesso è sufficiente la terapia topica. Il problema della terapia topica in dermatologia è che vuole una certa aderenza: 2 volte al giorno per 15 giorni. La gente a volte la fa quando si ricorda e per poco tempo. Quindi c'è un rischio di recidiva. Bisogna essere precisi nell'indicare quando e come farlo. Quindi a volte si associa la terapia orale per aumentare la probabilità di successo e aumentare l'aderenza alla cura. I trattamenti sistemici: allilamina, terbinafina, imidazolici. Nella tinea capitis del bambino si usa la griseofulvina. Poi si sono degli antifungini nuovi come la caspofungina, l'echinocandine che sono farmaci costosi e si usano generalmente nei pazienti immunodepressi in cui il trattamento tradizionale non è sufficiente.

Lezione di Dermatologia del 14/10/2013 (1)

Lezione di Dermatologia del 14/10/2013

Prof. Girolomoni

Sbobbatore: Angela Serafin

Revisore: Marta Fraccaro

INFEZIONI VIRALI

Le principali infezioni virali sono elencate nella diapositiva 2, noi faremo le più comuni.

HERPES VIRUS

Tre categorie: α , β , γ .

I γ danno tumori (EBV, HHV-8); gli altri (α , β) causano infezioni con lisi cellulare, mentre la γ danno infezioni con proliferazione cellulare.

Categoria α comprende Herpes Simplex 1 e 2 e VZV (Herpes Zoster).

Categoria β comprende CMV (Citomegalovirus), HHV-6 e HHV-7. Questi ultimi due sono virus minori, però l'infezione è diffusa nella popolazione; causano l'**exantema subitum**, infezione dei bambini (3, 4, 5 anni), si acquisisce precocemente. L'exantema emerge dopo due giorni di febbre e si esaurisce da solo dopo circa 24 ore.

Herpes Simplex e Zoster danno ciclo litico nella cellula, dando luogo a una risposta infiammatoria e immunitaria potente.

(slide 5) All'esame istologico si riconoscono la distruzione dell'epitelio (necrosi epiteliale) e alcune cellule epiteliali sono cellule giganti plurinucleate, caratteristiche dell'infezione da Herpes. Si vedono molte cellule tipiche dell'infiammazione come granulociti e linfociti.

A livello visivo: vescicola tipica dell'Herpes. Spesso sono lesioni essudative aperte, **diagnosi citologica:**

- rompo la vescicola
- pulisco con fisiologica il fondo
- raschio il fondo con lametta da bisturi
- striscio vetrino
- colorazione rapida (es. blu di Toluidina)
- coprioggetti

(slide 6) Processo rapido, richiede 5min di tempo. Si vedono cellule giganti plurinucleate, neutrofili, leucociti. Utile per diagnosi differenziale con altre malattie vescicolose o bollose.

VZV

L'infezione si acquisisce in età pediatrica, con la promiscuità, quindi iniziando a frequentare asili o scuola elementare. Nella maggior parte dei casi non ci sono sintomi, ma a volte la varicella si manifesta; poi il virus rimane nascosto nei gangli delle radici nervose e si riattiva in condizione di immunodepressione.

Si trasmette per via respiratoria o tramite le lesioni infette.

È la malattia esantematica infantile più comune perché non c'è la vaccinazione, o meglio non si fa o si fa poco.

Grafico SPES (slide 8) distingue malattie infantili trasmissibili:

pertosse, parotiti, morbillo sono progressivamente diminuite grazie alla vaccinazione, VZV (senza vaccino) si vedono picchi di infezione nel periodo scolastico, quindi da ottobre a giugno/luglio con la fine della scuola.

Il problema è che oggi i vaccini non sono più obbligatori, i genitori non lo fanno fare ai figli, quindi vi sarà una ripresa delle patologie oggi quasi totalmente scomparse (es. morbillo).

VARICELLA (slide 9): la lesione tipica è la **papulo-vescicola** che si trasforma in **pustola** che si secca, formando una crosta, da cui origina un'**escara** con lesione cicatriziale, generalmente geometrica, molto difficile da eliminare.

Il quadro acuto è chiamato "Cielo stellato": è un quadro polimorfo con diverse lesioni in diversa fase evolutiva, indice delle diverse gettate di lesioni. Il bambino ha febbre, sta male e ha molto prurito per queste lesioni diffuse su tutto il corpo, coinvolgendo anche il cavo orale (quadro distintivo che permette di fare diagnosi clinica) e il cuoio capelluto.

Immagine donna anziana: quadro grave di varicella. La varicella si può prendere anche quando sei già stato immunizzato con VZV, ad esempio durante terapie immunosoppressive, quindi si può avere anche nell'adulto un quadro di varicella o varicella zoster.

Nell'adulto spesso c'è anche una compromissione sistemica, la più comune è la polmonite (addensamenti a fiocco di cotone in entrambi i campi polmonari nei lobi inferiori).

La diagnosi differenziale di varicella comprende:

- lesioni in diverso stadio evolutivo
- febbre
- lesioni nel cavo orale.

Va quindi distinta da impetigine, punture d'insetto, esantema, follicolite che non presentano febbre e generalmente non coinvolge il cavo orale.

È una diagnosi che fa il medico di famiglia perché molto semplice.

Complicanze:

- infezioni cutanee delle lesioni varicellose
- sindrome di Reye's (sindrome rarissima: si manifesta con epatite acuta più sindrome neurologica acuta, associata all'uso dell'aspirina, quindi si evita l'uso di questo farmaco come antifebbrile in chi presenta varicella)
- neurologiche: le più temute, di tutti i tipi (SNC; SNP): es. atassia cerebellare acuta, encefaliti, meningoencefaliti, mieliti, sindrome di Guillain-Barré (polineuropatia periferica sensitivo-motoria)
- viscerali: polmoniti, trombocitopenie (nei bambini la causa più comune di trombocitopenia è proprio la varicella), miocarditi, epatiti, pancreatiti
- in gravidanza (<20 settimane): embriopatia e malformazioni
- mortalità elevata: 2.5-10/100.000 casi/anno

Esiste un **vaccino** che però è un vaccino vivo attenuato (**ceppo di OKA**); dove il vaccino è diffuso la mortalità è dimezzata (non usato in Italia). Provoca episodi febbrili, complicanze che, epidemiologicamente, sono un milionesimo rispetto al rischio dato dalla malattia stessa.

Terapia sintomatica:

- antipiretici
- antivirali: riducono la durata della malattia, il periodo in cui il paziente è infetto e può trasmettere la malattia e le complicanze. Sono farmaci sicuri, come i derivati guanosinici: ACYCLOVIR ha una ridotta biodisponibilità, viene assorbito il 20% della quantità somministrata, quindi deve essere somministrato spesso. I derivati (VALACYCLOVIR e FAMCICLOVIR) hanno maggiore biodisponibilità (che però non supera il 50%), ma non sono indicati per la varicella (non posso fare la ricetta rossa, i pazienti devono pagarla).

La riattivazione nell'adulto da Varicella Zoster: il virus si riattiva nei gangli, percorre in maniera centrifuga il nervo e arriva sulla pelle. Causa prima una neurite con dolore e bruciore nel segmento di dermatomero corrispondente, poi lesioni eritemato-vescicolose nella zona cutanea innervata da quel nervo.

Dermatomeri: territori cutanei dipendenti da una data innervazione.

La diagnosi di H. Zoster si fa in base a

- distribuzione monolaterale precisa
- presenza di lesioni eritemato-vescicolose
- dolore

Se si vuole dimostrare il virus, diagnosi citologica o tecniche più sofisticate.

Esempi di H. Zoster:

- oftalmico, che interessa la prima branca del trigemino, con coinvolgimento oculare (congiuntiviti, cheratiti,..). Se superinfettato si vede lesione gialla per impetiginizzazione.
- Altri quadri: toracico, addominale, mascellare, mandibolare, sopraclavicolare. (L'H. Zoster può capitare anche nei bambini, con le stesse caratteristiche).

Herpes Zoster-Varicella nel paziente immunocompromesso/-depresso:

nei pazienti immunocompromessi, soprattutto con linfoma che è generalmente il tumore più immunodepressivo perché colpisce le cellule deputate alla difesa immunitaria: scopercchia la struttura del linfonodo e distrugge gli organi linfoidi primari e secondari.

Diagnosi differenziale: dermatiti da contatto (al profumo, alla prometazina, al fargan che è un ottimo agente per le dermatiti da contatto, tinea faciei ed erisipela possono sembrare H.Zoster ma non vedono un coinvolgimento dermatomero (erisipela colpisce un po' il primo, secondo e terzo del trigemino).

Complicazioni: **Postherpetic neuralgia** con dolore persistente per settimane, mesi o anche anni dopo che H. Zoster si è risolto.

Oggi non si vede quasi più perché H.Z. si cura, cosa che non accadeva una volta.

Terapia sistemica:

- orale (acyclovir, valaciclovir, famciclovir, brivudina)
- endovenosa (acyclovir)

HSV

La prima infezione nella maggior parte dei casi non dà disturbi, se dà segno è chiamato **herpes simplex primario**.

Il virus si nasconde in aree di "immunoprivilegio" (ganglio nervoso) e può riattivarsi.

Due tipi di HSV:

1. HSV-1 (orale)
2. HSV-2 (genitale)

L'H. Simplex primario dà una lesione vasta, con febbre e linfadenopatia satellite. (es. con coinvolgimento gengive, con stomatite)

La sede tipica della lesione è il confine tra mucose e cute. Può emergere in qualsiasi sede, anche se la parte più comune è il viso (bocca, occhi, narici).

Immagine con natiche: non è H. Zoster perché bilaterale, è Herpes Simplex.

Esistono forme cutanee con tendenza a disseminare (**eruzione varicelliforme di Kaposi**), più comune in chi è affetto da dermatite atopica.

E' un quadro drammatico: si ricopre tutta la pelle di vescicole con rischio di disseminazione sistemica, compreso il SNC e il polmone soprattutto.

A livello genitale si presenta come quello orale: vescicole raggruppate; se si rompe il tetto della vescicola rimangono lesioni raggruppate.

E' molto diffusa negli Stati Uniti, meno da noi.

Il problema è fare la diagnosi giusta, spesso si fa diagnosi di H. Simplex in maniera eccessiva.

L'infezione a livello genitale a volte può essere di tipo ulcerativo (es. perianale in paziente con AIDS).

Può colpire anche altri tessuti, non come complicanza, ma come lesione primaria (occhio ed encefalo).

Complicanze, simili all'H. Zoster:

- infezioni batteriche sovrapposte
- complicanze neurologiche (sensitive e motorie).

Terapia sistemica:

- orale: nell'episodio acuto per 7 giorni; se è molto frequente si fa un trattamento preventivo, cioè un trattamento a lungo termine (6 mesi - 1 anno), sia per HSV-1 che HSV-2
- parenterale negli immunocompromessi

(nella sezione infezioni virali devono essere trattati degli altri argomenti..il prof dice li farà la prossima lezione)

INFESTAZIONI

Le principali sono le ENTOMODERMATOSI, malattie da artropodi. Ci sono forme:

- obbligate: uomo come sede preferita dall'insetto
- occasionali

(Slide 2) lista entomodermatosi (*non viene chiesta all'esame, ma è importante dare un'occhiata*)

Ectoparassiti obbligati: scabbia e pediculosi (vivono nell'uomo)

Ectoparassiti non obbligati: insetti che pungono, ma non vivono nell'uomo

SCABBIA

(domanda frequente all'esame perché è una patologia comune)

Causata da **Sarcoptes scabiei hominis** e ha questo nome perché l'uomo è l'unico ospite obbligato.

Trasmesso per contatto contiguo persistente perché non vola, deve camminare e richiede tempo (almeno una notte). E' frequente ad esempio a Cuba (*o comunque in chi è stato in quei luoghi e ha avuto contatti molto stretti con altre persone!!*) e tra il personale sanitario.

Incubazione: 3 settimane. Nel mondo esterno sopravvive per 3 giorni, quindi non serve sempre e necessariamente il contatto diretto prolungato (ma generalmente sì).

È una malattia frequente, che si presenta con ondate epidemiologiche periodiche ogni 30-40 anni.

Il maschio incontra la femmina sulla superficie cutanea, poi la femmina durante la gestazione uccide il maschio, scava nello strato corneo (**cunicolo**) dove depone le uova (da cui origineranno le larve, che evolveranno a ninfe e daranno altri adulti).

Sul corpo la femmina presenta degli spini che le permettono di scavare, ma non di tornare indietro, quindi muore nello strato corneo.

Il segno caratteristico sono i cunicoli, nella cui parte terminale vengono deposte le uova.

Aree più colpite: spazi interdigitali dita, polsi, ascelle, zona periombelicale, genitali (soprattutto scroto).

Forme atipiche: nodulari, croniche che rendono non sempre facile la diagnosi.

Foto slide 9 femmina con spini, si incastra, depone le uova, varie fasi di evoluzione: larve, ninfe, adulti. Le zone scure attorno sono le feci, più facili da ritrovare rispetto all'artropode stesso, quindi indicative per la diagnosi.

Il soggetto si gratta moltissimo, provocandosi escoriazioni per cui il quadro può diventare confuso e spesso la diagnosi viene fatta perché non è il solo a presentare la scabbia (qualcun altro all'interno del nucleo familiare o con cui è in stretto contatto). Se a questo si associano lesioni in aree tipiche e nell'anamnesi emerge che qualcuno è stato a Cuba, allora la diagnosi è scabbia.

Nel bambino può colpire anche la pianta del piede.

Le lesioni poi si possono infettare.

Scabbia crostosa (Norwegian scabies): colpisce generalmente soggetti immunodepressi, si presenta con quadro eczematoso diffuso, molto prurito, quadro eritrodermico grave.

La diagnosi è fatta dimostrando la presenza dell'animale:

- o si gratta la pelle in corrispondenza del cunicolo per cercare l'animale, si fa vetrino e si osserva al microscopio
- o si usa il dermatoscopio (*slide 18*): microscopio con luce tangenziale che ingrandisce 20 volte e permette di vedere acari.

Slide 19: visione all'istologia.

Acaro

Induce risposta immunitaria simile a quello che fanno altri parassiti: l'infiltrato infiammatorio è molto ricco di eosinofili, il prurito è legato alla risposta immunitaria, per questo serve qualche settimana perché si sviluppi il prurito.

Terapia: permetrina al 5% in crema (cosa dice di fare il prof ai suoi pazienti: lavarsi facendo un bagno caldo, passare il guanto di crine, permetrina su tutto il corpo per 3 giorni. Aspettare 1 settimana e poi ripetere l'applicazione).

Se non funziona si usa l'invermectina orale, antiparassitario ad uso veterinario (in altri paesi già usato anche per l'uomo) 200µg/kg, ripetere dopo una settimana. Il problema è che è un farmaco molto costoso (circa 60 euro a persona).

PEDICULOSI

Causate da **Pediculus humanus**, varianti: capitis, corporis, pubis.

Succhiano il sangue, sono insetti senza ali, con proprio ciclo vitale e sopravvivenza.

La sopravvivenza è più lunga nel pidocchio piuttosto che nell'acaro visto prima, infatti il pidocchio fuori dal corpo umano vive per diversi giorni, di conseguenza la pediculosi non necessariamente si prende per contatto diretto. Lo stesso vale per le piattole (pediculosi del pube).

- P. Corporis: malattia dei vagabondi, oggi praticamente inesistente. Il pericolo prevalente è che è veicolo di rickettiosi. Sono pidocchi molto grandi.
- P. Capitis: più frequente, pidocchio con sei zampe e senza ali.
- P. Pubis: più frequente dopo capitis.

Questi ultimi due si sono differenziati sviluppando chele diverse per adattarsi a peli con dimensioni diverse; non possono coesistere (capitis per i peli capo, pubis per i peli del pube).

Quando la femmina depone le uova, produce una sorta di colla che permette di appiccicare l'uovo al pelo. Per togliere l'uovo bisogna tagliare il pelo.

L'uovo viene deposto all'altezza della cute, poi il pelo cresce: in base alla distanza dell'uovo dalla superficie cutanea, misuro il tempo di infestazione (il pelo cresce 1 mm in 3 giorni; se la distanza è a 1 cm, l'infestazione risale almeno ad un mese prima).

Slide 25-26: immagini di uova attaccate al pelo.

Piattola

E' il pidocchio del pube. Così chiamata perché è piatta.

Non ha polmoni, ma un insieme di trachee che sfociano nel corpo, sono quindi sensibili ad agenti dati dall'esterno perché direttamente assorbiti dalla trachea.

Le piattole si presentano accovacciate nello strato corneo: per estrarle è necessario usare una pinzetta.

Aree colpite: pube, pelo del corpo del maschio, ma anche le ciglia: da qui vengono rimosse meccanicamente con *ossido di mercurio (non sono sicura del nome)*.

Terapia: permetrina al 5%. Per il pidocchio del capo si applica per 30 min e poi si sciacqua.

Ripetere dopo 8 giorni per dare modo alle uova di schiudersi.

Domanda: esiste qualcos'altro oltre al farmaco?

No, neanche l'olio di PIT molto pubblicizzato.

Oggi si può anche usare l'invermectina topica, liquida, ma non è ancora commercializzato in Italia.

PSEUDO SCABBIA (Sarcoptes scabies canis)

Scabbia di origine animale o vegetale, infetta l'uomo come punture di insetto.

Il cane ha l'acaro, si gratta, l'acaro va a pungere l'uomo e per questo si manifesta come una puntura di insetto.

PUNTURE D'INSETTO

Sono una cosa molto comune, ma a volte complesse da diagnosticare. Si possono manifestare anche a distanza di tempo.

Si riconoscono per la presenza del puntino emorragico: l'insetto produce un anticoagulante per succhiare il sangue.

Spesso le punture sono molto numerose e fastidiose, riarrangiate in modo geometrico perché lo stesso insetto può pungere più volte.

Talvolta si presentano necrotiche, dipende dall'insetto.

Nella leucemia linfatica cronica si parla di Insect Bites in CLL, ossia lesioni cutanee che ricordano quelle di un insetto.

ZECCHE

Comuni, vettori della **malattia di Lyme**: da noi rara, presente in Friuli, Liguria e in Trentino alto, soprattutto tra chi frequenta i boschi, infatti gli ospiti intermedi sono cervi, camosci e lupi.

Lesione primaria: **eritema cronico migrans**, caratterizzato da sviluppo centrifugo, doloroso.

Si sviluppa in alcune settimane.

La lesione tardiva ricorda linfomi cutanei o l'acrodermatite atrofica cronica (la pelle si assottiglia molto).

Lezione di Dermatologia del 21/10/2013 (1)

Giulia Salandini

Dermatologia

Prof. Girolomoni

21/10/2013

Infezione da HPV

[slide 42 di Infezioni Virali]

Papovavirus sono dei virus a dna, sono infezioni estremamente comuni, si acquisiscono per contatto diretto o indiretto, hanno una buona sopravvivenza nell'ambiente. In alcune infezioni il contagio avviene per via sessuale, soprattutto i condilomi anogenitali.

[slide 43]

Esistono tanti tipi di HPV, più di 120. I più importanti dal nostro punto di vista sono quelli che causano verruche cutanee e genitali. Certe tipi di lesioni sono dovute a certi tipi di HPV, le verruche comuni sono legate al tipo 1,2, 4, le piane 3 e 10, le

verruche dei macellai 2 e 7, i condilomi 6 e 11. I sierotipi più coinvolti in lesioni di tipo neoplastico sono il 16 e il 18, che causano carcinoma laringeo e della cervice uterina.

Vaccini [slide 44]

Esistono vaccini per il papilloma: **il gardasil e il cervatix**. Il gardasil copre i virus che danno carcinomi della cervice. È diffuso lì impiego nelle donne, prima dell'inizio dell'attività sessuale, subito dopo la pubertà. Proteggono dal 16 e dal 18, la protezione non è assoluta ma buona. Non hanno effetti collaterali. Usati a volte in pazienti con lesioni in atto per avere un boost dell'immunità. Ora l'uso di questi vaccini per la prevenzione dei condilomi, non del cancro, ma delle verruche, è discusso, perché alcuni pensano che se uno fa il vaccino usi meno il preservativo, che blocca tutte le infezioni a trasmissione sessuale. Non sono gravi, ma sono fastidiosi. La vera prevenzione è evitare il contatto col virus.

Tipi di verruche

[slide 45]

Le verruche volgari dette porri sono delle papule cheratosiche asintomatiche, se in sede non plantare, nascono da dentro e interrompono la continuità delle creste epidermiche. Hanno spesso una punteggiatura scura, che non sono altro che microemorragie, perché si crea un'ipervascolarizzazione in prossimità degli apici delle papille dermiche. È un segno di riconoscimento: infatti a volte è difficile distinguerle a volte da altre cose, tipo calli, però vengono in sedi non sottoposte a traumi e interrompono la continuità delle creste epidermiche, mentre il callo le accentua. Possono essere singole, multiple, fino ad essere molto numerose in pazienti immunodepressi. Sono un problema banale ma non troppo, perché sono molto diffuse.

[slide 46]

Vedete un paziente trapiantato con tantissime verruche, se si presenta così è un grosso problema, difficile da trattare terapeutamente. Nel caso dei trapiantati è motivo di cambiare principio immunosoppressivo.

[slide 47]

Una sede fastidiosa è quella **periungueale**, sono difficili da trattare perché è una sede dolorosa per i trattamenti fisici.

[slide 48]

Queste invece sono **verruche plantari**, non sono in rilievo ma si incastrano nello spessore della pelle, interrompono il disegno delle creste epidermiche e hanno punteggiatura emorragica: se sono così numerose si chiamano verruche a mosaico.

[slide 49]

Un tipo particolare sono queste **verruche piane**, che colpiscono volto e dorso delle mani, sono superficiali. Sono dette flat warts. Sono un problema terapeutico non banale, perché le persone con decine di queste non si sa come trattarle. Il sistema più efficace è il curettage, con un cucchiaino tagliente si tolgono una per una.

[slide 50-51]

I condilomi sono verruche genitali, dette genital warts o anche creste di gallo, ma oggi giorno non si usa più. Sono escrescenze, ricordano le verruche normali ma date da sierotipi diversi. La trasmissione avviene per via sessuale, anche se non è sessualmente obbligata come la sifilide. Possono essere di varie dimensioni, tendono anche alla guarigione spontanea, il problema è estetico. Nella femmina si vedono meno, è un reperto occasionale. Ce ne sono perianali e vulvari. I condilomi maschili sono facili da vedere, per le femmine la situazione è complessa ed è visibile solamente con un' esame ginecologico.

[slide 52-53]

Questi sono **condilomi perianali** normali come capita di vedere spesso, mentre questi sono giganti in soggetti immunodepressi che assumono dimensioni inquietanti e difficili da curare: la cosa più efficace è la cura della situazione di base: se uno ha l'HIV o il linfoma di Hodgkin cura quello e migliora l'outcome del condiloma.

Terapia [slide 54]

La terapia dei condilomi si basa su tecniche fisiche o chirurgiche o farmacologiche.

Le fisiche sono tecniche come la crioterapia, la diatermocoagulazione, trattamento laser, curettage che rimuovono la lesioni.

I farmaci sono l'imiquimod che stimola le cellule plasmacitoidi locali e induce una risposta immunostimolante così come interferone alpha. Non si possono usare in immunodepressi perché gli riattiveresti la malattia di base, e ci potrebbe essere rigetto ad esempio in un trapiantato. Ci sono vari trattamenti e ognuno si affida a quello verso cui lui è più confidente.

Mollusco contagioso [slide 55-58]

Un'altra malattia virale comune è il mollusco contagioso, è un poxvirus del gruppo del vaiolo, comune in età pediatrica. Infetta le cellule epiteliali creando delle inclusioni citoplasmatiche molto ampie che discostano alla periferia il nucleo e creano una lesione di questo tipo, una papula che si ombelica al centro andando in necrosi. Se viene estratta con curette, schiacciata tra due vetrini e colorata si ottiene un quadro così che è diagnostico. Nel 99% dei casi non serve l'istologia. Papule traslucide ombelicate, questa è la lesione. Se si gratta si traumatizza e possono sanguinare, il paziente si autoinfetta. Nel nostro ambulatorio ne abbiamo molti. A volte ne hanno pochi, 4-5, a volte sono decine. *La scorsa settimana ho visto un paziente trattato con metotrexate per psoriasi che è arrivato dopo 2 mesi con centinaia di molluschi sulle gambe, grande problema. Se non regredisce il metotrexate va interrotto.*

[slide 59]

Un caso di mollusco disseminato in un paziente con AIDS.

Trattamento [slide 60]

Come si tratta? Come le verruche, trattamenti fisici e chimici. Negli USA va di moda la cantaridina agente caustico da applicare sulle lesioni che irrita e infiamma. Noi preferiamo fare il curettage.

Malattia mani-piedi-bocca [slide 61-65]

Un'altra malattia abbastanza comune in età pediatrica è la malattia mani-piedi-bocca: dovuto a enterovirus soprattutto coxackie tipo A16, con variazioni epidemiche enormi. Negli ultimi tempi ci sono epidemie in USA, GB e Francia dovute all'A6, da noi è diffuso l'A16. Si manifesta con papule e vescicole che colpiscono il palato duro, mani e piedi da cui il nome. Trasmissione orofecale; autorisolutiva, senza trattamento; con eruzione acuta. Base eritematosa, con vescicole da una parte allungate a goccia. C'è febbre, malessere, irritazione. La diagnosi è facile.

Infezioni paravirali [slide 66-67]

Nelle infezioni paravirali, non è chiara l'origine, ma forse sono correlate alla risposta contro l'infezione virale.

Pitiriasi rosea di Gibert [slide 68-72]

La più diffusa è la pitiriasi rosea di Gibert, molto comune in autunno e primavera. Malattia che spaventa il paziente per un'eruzione acuta. Comune nei giovani, preceduta da sintomi di tipo flu-like, febbre, malessere, e si manifesta con lesioni eritematosquamose che si allargano. Nei casi tipici c'è una lesione iniziale più grande delle altre, chiamata chiazza madre (herald patch), che si associa a comparsa di nuove lesioni ovalari distribuite lungo le linee di tensione della cute. La distribuzione è detta ad albero di natale, 'christmas tree distribution pattern', hanno una desquamazione al centro. Va via da sola senza cura e dura 4-8 settimane. Ci sono forme atipiche: nel soggetto di colore può essere più difficile da individuare. Ha diagnosi clinica, raramente si fa biopsia. Non c'è terapia, con studi recenti si è visto che aciclovir riduce la durata della malattia. Ci sono evidenze che sia dovuto a riattivazione di herpes virus 5 e 6. Per le verruche ora ci sono crioterapie fai da te, ma non ci sono studi che confermino che funzionino.

Orticaria

Definizione [slide 2-3]

L'orticaria è una malattia caratterizzata da pomfi (wheal), lesioni transitorie che durano al massimo 24/36 ore senza poi lasciare traccia. Si presentano in maniera subentrante, diversa nelle varie sedi del corpo con forma diversa. Le singole lesioni durano poco, poi scompaiono e si presentano in altre sedi. Il pomfo è legato ad una vasodilatazione con aumento della permeabilità vascolare e si associa ad un infiltrato infiammatorio modesto di granulociti eosinofili e neutrofili.

L'angioedema che si associa all'orticaria in circa il 30-40% dei casi, è un pomfo più profondo, in questo caso non c'è eritema si vede però un gonfiore. Predilige zone dove il sottocutaneo è più lasso: viso, genitali, mani. Può colpire anche le mucose, se colpisce la glottide può dare soffocamento. Dura molto di più, si riassorbe più lentamente e non fa prurito.

[slide 4-5]

In questa diapositiva si possono vedere esempi di pomfi, ricordano puntura di zanzara che però ha al centro l'emorragia centrale. Spesso il paziente che vedete non ha l'orticaria in quel momento lì, dovete risalire voi in base alla sua storia. I pomfi quando sono ampi diventano eritematosi alla periferia e impallidiscono al centro, nel soggetto di colore non c'è eritema. L' angiodema è gonfiore.

Classificazione [slide 6]

L'orticaria si classifica in questo modo :

-spontanea

-fisica, quando c'è uno stimolo fisico che la induce.

-acuta, quando dura meno di 6 settimane

- cronica, quando dura più di 6 settimane

Nessuno sa perché 6 settimane, ma è uso comune considerarla così. Le forme croniche durano anni, o mesi, in forma continua o episodica. Le forme fisiche possono coesistere con le forme spontanee.

La forma fisica più comune è il dermografismo: capacità di scrivere sulla pelle, perché viene l'orticaria dopo uno stimolo meccanico che si può riprodurre con un oggetto smussato sulla pelle. Avviene spontaneamente dove c'è compressione, dove si tiene la borsetta, la cintura, l'elastico delle mutande, si crea gonfiore e prurito. Altra forma comune è l'orticaria solare, da raggi UV. Forme rare sono da calore, da freddo, da vibrazioni. Le forme speciali sono rare, la più comune è la colinergica (ma questi sono dettagli che non servono per l'esame!).

Orticaria acuta vs orticaria cronica [slide 7]

La cosa fondamentale è saper distinguere l'orticaria acuta da quella cronica. Parte delle acute si trasformano in croniche.

La forma acuta ha delle cause scatenanti individuabili nel 40/70 % dei casi. Nella maggior parte dei casi ha evoluzione benigna.

La forma cronica è una malattia le cui cause sono sconosciute, una quota sono autoimmunitarie, può durare mesi o anni.

Orticaria acuta

Cause di orticaria acuta [slide 8]

Le principali cause della forma acuta sono precedenti infezioni virali: virus respiratori o intestinali. La seconda causa più comune negli adulti sono i farmaci: farmaci FANS e antibiotici. Nei bambini anche il cibo che causa orticaria con meccanismo pseudoallergico, non IgE mediato. Causa comune: mezzi di contrasto di radiologia, anche qui con un meccanismo pseudoallergico. Altre cause idiopatiche, cioè non sappiamo cosa è.

Sintomi primari di shock anafilattico [slide 9]

La cosa importante di un'orticaria acuta è vedere che non ci sia shock anafilattico in corso, perché il flushing che assomiglia molto ad un'orticaria acuta è la manifestazione più evidente dello shock anafilattico. Bisogna valutare se il soggetto ha altri sintomi: gastrointestinali, respiratori, cardiovascolari, inclusa la pressione bassa.

Trattamento dell'orticaria acuta [slide 10]

-Si cerca di eliminare il fattore scatenante, se è riconoscibile e poi si cura con i farmaci: cortisone per via parenterale se è grave, poi antiistaminici con dosi alte all'inizio e poi a scalare.

Orticaria Cronica

Cause e meccanismi dell'orticaria [slide 11]

L'orticaria cronica è molto sconosciuta, la cellula chiave è il mastocita che si degranula ma non si sa perché. Si è parlato di ipersensibilità di mastociti a stimoli attivanti e degranulanti, ma le argomentazioni sono scarse. È stata attribuita la causa ad

infezioni, stress, helicobacter pylori ma non si sa. Ci sono studi che hanno dimostrato che non ci sono correlazioni attendibili. Nemmeno i cibi sembrano avere correlazioni.

Eziopatogenesi [slide 12]

Alla base dell'orticaria c'è il mastocita. Il mastocita è una cellula che si lascia eccitare da tantissimi stimoli. La lista delle sostanze che la stimolano è molto più lunga di quelle presenti nella diapositiva.

Autoanticorpi funzionali [slide 13]

Meccanismi autoimmunitari nell'orticaria cronica: ci sono anticorpi circolanti diretti contro il recettore ad alta affinità delle IgE. Si è visto che questi sono abbastanza rari ed è difficile misurarli.

Test del siero autologo [slide 14]

Per misurarli si fa il test sieroaautologo: si prende sangue del paziente, si isola il siero o plasma e lo si riinietta nel derma del paziente: se c'è reazione, un'area eritematosa significativa vuol dire che il paziente ha qualcosa nel plasma che gli degranula i mastociti. È stato dimostrato che il test è positivo nel 10% dei pazienti e nella maggior parte di questi, ciò che degranula sono cose non anticorpi. Infatti oggi il test da siero autologo serve per svelare l'autoreattività degli anticorpi.

Orticaria cronica e farmaci [slide 15]

Nei pazienti con urticaria bisogna dirgli di evitare farmaci che aggravano l'orticaria, tra cui i FANS che si prendono costantemente. Altri farmaci orticariogeni sono la codeina, mezzi di contrasto iodati, antibiotici. Gli ACE inibitori sono una causa scatenante di angioedema, un motivo per sospendere la terapia anti-ipertensiva sulla base di questi farmaci.

Correlazione con malattia autoimmune della tiroide [slide 17]

Sappiamo che l'orticaria cronica non dipende dall'helicobacter e non è una malattia allergica. Tende a associarsi a tiroiditi autoimmuni. Gli autoanticorpi contro la tiroide si trovano in circa un terzo dei pazienti, quindi se uno ha orticaria deve controllare che non abbia la tiroidite autoimmune. Alcuni hanno anche ipotiroidismo infatti. Quindi dell'orticaria cronica non si capisce la causa, non serve capirne la causa per curare la malattia.

Orticaria cronica vs Sindromi orticarioidi [slide 19-21]

I test dell'orticaria sono per le gravi malattie associate o escludere altre patologie cutanee che non sono orticaria (vasculiti, eczemi..). Le cause sono complesse e non si sanno. Ci sono malattie simili che vanno escluse: sindromi orticarioidi. I pomfi sono di lunga durata e quando guarisce lascia un alone emorragico iperpigmentario, che spesso non è pruriginoso, si associa a febbre e dolori articolari. I test servono per diagnosi differenziale: per escludere altre malattie quando non si riesce dal punto di vista clinico. Si tratta singolarmente di malattie rare, ma prese globalmente non lo sono. Spesso immunologiche- vasculiti, manifestazioni cutanee di malattie auto infiammatorie, malattie ematologiche-.

[slide 23]

Questo è un **eczema** che sembra urticaria, ma le lesioni sono fisse. E' simmetrica, bilaterale, lascia iperpigmentazione, cosa che non avviene nell'orticaria.

[slide 24]

I pomfi che quando vanno via lasciano emorragie esprimono **vasculite orticarziale**.

[slide 25]

Il dermografismo che consiste nel poter scrivere sulla pelle: i pazienti hanno prurito e hanno pomfi in sedi di pressione.

Terapia dell'orticaria cronica [slide 26]

Il trattamento dell'orticaria cronica è cronico, su scala progressiva. Si comincia con antistaminici anti h1, si usano nella rinite, congiuntivite e orticaria. Sono antagonisti del recettore h1 dell'istamina. Quelli di vecchia generazione sono sedativi, danno sonnolenza, i nuovi sono non sedativi e sono metaboliti di quelli di vecchia generazione, ma non superano la barriera encefalica. Si comincia con dosi standard, e se non risponde aumenta le dosi con aggiunta di altri farmaci come ciclosporina o omalizumab, un anticorpo monoclonale contro IgE usato per asma bronchiale grave ma anche orticaria cronica che non risponde a trattamento classico.

Definizione di eczema

Dire dermatite e dire eczema è la stessa cosa.

Dermatite è un termine povero, che significa infiammazione della pelle e va circoscritto con un aggettivo vicino (per esempio dermatite atopica, allergica da contatto, irritativa da contatto); l'eczema è invece una diagnosi ben precisa. A volte tuttavia si usano tuttavia come sinonimi.

L'eczema è una reazione infiammatoria della pelle che interessa sia l'epidermide che il derma e che dal punto di vista clinico è caratterizzata da:

- prurito
- eritema
- vescicolazione, che significa formazione di vescicole (più tipica dell'eczema acuto)
- desquamazione (più tipica dell'eczema cronico)

queste sono quindi le caratteristiche cliniche dell'eczema. Parlando in generale però si dire che l'eczema è una dermatite con vescicole.

Istologicamente, se si fa una biopsia, il corrispettivo istologico della vescicola è la **spongiosi**, cioè un accumulo intercheratinocitario (tra cheratinociti) di essudato.

Ci sono molte eziologie dell'eczema che possono essere presenti sia da sole che in combinazioni che adesso tratteremo

Eczema acuto

In slide 3 vediamo delle immagini cliniche dell'eczema acuto

Nella prima immagine: reazione eczematosa acuta (si vedono vescicole) dopo tatuaggio con henné, un colorante nero che non vediamo in quanto è stato fagocitato dai macrofagi ed eliminato dalla reazione eczematosa allergica che si è verificata

Nella seconda immagine: eczema delle mani vescicoloso; le vescicole sono così prominenti che sono confluite a formare delle vere e proprie bolle. L'eczema è una malattia vescicolosa e se le vescicole confluiscono si formano bolle. Questo paziente in particolare ha una dermatite allergica da contatto al cemento ed è un muratore

Nella terza immagine: si vede l'epidermide, il derma sottostante in rosa più chiaro ma soprattutto quest'immagine mostra la spongiosi, che dal punto di vista visivo si configura come degli spazi vuoti tra i cheratinociti dovuto ad un edema intracheratinocitario (*ndr, credo intendesse intercheratinocitario*). L'eczema è caratterizzato istologicamente dalla spongiosi.

Eczema cronico

In slide 4 si vedono esempi di eczema cronico, in cui prevale l'eritema desquamativo.

Immagine a dx: piega del gomito, detta piega antecubitale che è una zona tipica di dermatite atopica, un dermatite delle pieghe, dove prevale la lichenificazione (accentuazione della quadrettatura della pelle) che è una manifestazione dell'eczema cronico.

Nella foto si vede la pelle solcata da quadretti che si vedono in maniera molto evidente.

Se si esegue una biopsia a un paziente con eczema cronico il quadro istologico è caratterizzato da:

- iperplasia, cioè ispessimento dell'epidermide
- aumento dello spessore dello strato corneo (ipercheratosi)
- spongiosi (in questo caso non si vede perché non è tipica ma potrebbe essere presente un po' di spongiosi anche nell'eczema cronico).

Le immagini in slide quindi ci hanno mostrato come si manifestano clinicamente. Dopo di ciò è necessario indicare quali sono gli eczemi perché ne esistono diversi

Classificazione

(si può dire indifferentemente dermatite o eczema):

- dermatite allergica da contatto
 - dermatite irritativa da contatto
 - dermatite atopica
- questi 3 tipi sono i principali (e sono anche quelli che dobbiamo sapere meglio per l'esame)
- dermatite seborroica
 - eczema nummulare/microbico
 - eczema disidrosico
 - dermatite da stasi
 - dermatite asteatosica

Nell'eziologia delle dermatiti intervengono sia fattori esogeni che endogeni.

I fattori **esogeni** comprendono per esempio il contatto con sostanze ambientali e sono molto importanti nella dermatite allergica da contatto.

I fattori **endogeni** comprendono la costituzione, la genetica, cioè la sensibilità del paziente alla malattia; questi prevalgono nella dermatite atopica.

Entrambi i fattori, endogeni ed esogeni, sono importanti ma giocano chiaramente un ruolo diverso a seconda dell'eczema che stiamo considerando; la dermatite allergica da contatto per esempio senza fattori esterni non esisterebbe.

DERMATITE ALLERGICA DA CONTATTO (DAC)

È una classica reazione di ipersensibilità ritardata cellulo-mediata, tant'è che è risultata un modello importante per studiare questo tipo di reazioni immunologiche.

Deriva dal contatto della pelle (o anche delle mucose, orale e digitale sebbene noi consideriamo la pelle parlando di dermatite) con una sostanza esterna, un allergene, verso cui il paziente è stato precedentemente sensibilizzato (la sensibilizzazione precede lo sviluppo della dermatite).

Patogenesi

Le cellule dendritiche (in slide 8 vediamo marcate con colore porpora) captano l'aptene (nel caso specifico della figura in slide nichel), lo portano, attraverso i vasi linfatici (identificati in figura in verde), ai linfonodi loco-regionali (in figura vediamo un linfonodo biopsiato) dove lo presentano ai linfociti T che vengono sensibilizzati specificatamente a reagire contro quel specifico aptene; quindi si seleziona una popolazione linfocitaria T che reagisce in modo specifico.

Nel momento in cui l'aptene torna a contatto con la pelle o con le mucose a distanza di tempo, le cellule dendritiche lo ricaptano, lo presentano ai linfociti T attivati i quali rilasciano delle citochine e altri mediatori infiammatori che determinano il danno (fase di slatentizzazione).

Un fenomeno interessante distingue i soggetti allergici dai non allergici.

Tutti veniamo a contatto con delle sostanze potenzialmente allergizzanti, per esempio tutti veniamo a contatto direttamente con oggetti metallici (orologi, fibbie delle cinture, anelli, orecchini) e il nichel è un aptene presente in alcune leghe metalliche.

Negli individui non allergici che non si sensibilizzano abbiamo una prevalenza di linfociti T detti *cellule T regolatrici* che inibiscono l'attività delle cellule dendritiche e quindi queste ultime sono come frenate; nei soggetti allergici invece le cellule T regolatrici sono rappresentate in numero minore e le dendritiche non sono inibite e possono andare ad attivare le cellule effettrici che sono Th1, T-C 1.

In un individuo non allergico se si esegue un patch test, che è un test che permette di vedere se c'è una sensibilizzazione da contatto, esso risulta negativo (clinicamente non è presente una dermatite da contatto) ma se poi si esegue una biopsia nel punto in cui è stato fatto il *challenge* con l'aptene, in quel punto si ritrovano comunque dei linfociti, che sono cellule regolatrici che infiltrano il tessuto e vanno ad inibire le cellule dendritiche.

In slide 10 nell'immagine a dx marcate in marroncino si vedono le cellule T che sono state richiamate attraverso un fenomeno di recruitment dalle cellule dendritiche in situ e che dunque migrano dal derma dove ci sono i vasi all'epidermide dove c'è l'aptene. La dermatite allergica da contatto è una patologia clinicamente e socialmente rilevante, in quanto è causa di malattie professionali e non. È diffusa in diverse categorie di lavoratori: operai, muratori, casalinghe, parrucchiere, operai metalmeccanici, personale sanitario. La percentuale di pazienti con dermatite allergica da contatto arriva fino al 20% (molto alta) e fino a oltre il 30% sono i prodotti di metallo (nichel), cosmetici (rossetti, profumi, tinture per capelli), farmaci (in particolare antistaminici per uso topico), vestiti (soprattutto il colore che si usa per i vestiti, nero), scarpe in pelle conciate con il bicromato di potassio, un sale che può dare allergia da contatto.

La DAC ha quindi un forte impatto sociale.

Slide 12: si osservano alcuni esempi di dermatite di contatto

-paziente di colore con una chiazza eczematosa in corrispondenza della regione peri-ombelicale scatenata dalla fibbia della cintura di metallo, l'infiammazione può comunque diffondere localmente. In qualche caso anche frapporre una canottiera non serve molto perché a volte con il sudore gli apteni si assorbono, penetrano lo stesso

-labbra gonfie, escoriate, pruriginose, infiammate da allergia da contatto a cosmetici (rossetto)

-reazione al cavo ascellare al profumo (l'alcool da solo può dare irritazione perché disidrata la pelle e alla lunga irrita, mentre se mettiamo alcool più profumo, il profumo di per sé è un aptene)

-mano con allergia alla gomma.

Slide 13: altri esempi

-dermatite sia sul volto sia sul collo, nel caso specifico dell'immagine è dovuta a carbamato utilizzato nel processo di vulcanizzazione della gomma, nel quale vengono volatilizzati carbamati nell'aria (nella maggior parte dei casi la DAC si forma per contatto diretto, per esempio orecchini con nichel che stanno a contatto con il lobo dell'orecchio per giorni, a volte come in questo caso invece il contatto è aereo-trasmesso)

-allergia al potassio bicromato, un sale che serve alla conciatura della pelle; in figura si osserva un taglio marcato, netto, molto ben delimitato tra la pelle sana e la pelle infiammata dovuto alla forma del sandalo estivo, l'eczema ripercorre a stampo la forma del sandalo (riveste il primo dito ma non le altre). L'eczema ripercorre a stampo la forma del sandalo.

-dermatite da contatto con cobalto

-dermatite da dopobarba; in questo caso si è verificato poi il fenomeno di impetiginizzazione, una complicanza in cui l'eczema è stato sovrainfettato da batteri.

Dermatite Fotoallergica Da Contatto (PACD)

L'aptene da solo non è allergizzante ma lo diventa se esposto ai raggi UV.

Comuni fotoaptene sono: profumi, FANS per uso topico (fosfopireni), antistaminici per uso topico e anche paradossalmente alcuni schermi chimici solari foto protettori.

Si tratta di sostanze che vengono attivate se c'è stata precedentemente una foto esposizione (per ciò è per esempio sconsigliato andare al mare mettendo il profumo prima perché la foto esposizione può causare allergia)

In slide 15 vediamo due esempi:

-PACD è facilmente distinguibile perché interessa le parti foto esposte (nell'immagine la paziente dove aveva la canottiera non presenta dermatite, nelle zone in cui non aveva la canottiera la pelle è marcatamente rossa)

-eczema acuto da contatto causato dal fargan, prometazina, un antistaminico per uso topico

Slide 16:

-PACD da Ketoprofen gel

La dermatite allergica da contatto spesso spaventa il paziente che si reca al pronto soccorso perché è un evento acuto, è molto pruriginosa e quindi fastidiosa.

Diagnosi di dermatite allergica da contatto: PATCH TEST

Patch significa cerotto.

Si tratta di una serie di cerotti che si mettono sulla schiena, rimangono a contatto con la pelle per 48 ore e poi vengono tolti.

All'interno di ogni cerotto ci sono cellette che hanno una forma più o meno rettangolare e che contengono delle sostanze alle quali il paziente può diventare potenzialmente allergico.

Se il test è positivo, quando viene tolto il cerotto si vede l'eczema in corrispondenza del punto in cui c'era la sostanza a cui il soggetto è allergico (il paziente lamenta anche prurito nello stesso punto).

Nel caso specifico dell'immagine il paziente ha una polisensibilizzazione, cioè è allergico a più di una sostanza (all'isopropil-N-fenil-P-fenilenediamina, alla P-fenilenediamina, un po' al rosso e al mercaptobenzodiazolo).

Nei cerotti si testano una serie di sostanze, non una sola (non dobbiamo sapere tutte quelle che ci sono in slide):

-potassio bicromato

-parafenilendiamina, colorante nero per i capelli ed è un potente allergizzante sia per la donna che per il parrucchiere (tutti coloro che maneggiano il prodotto ovviamente)

-nichel

-disperso giallo, un colore

-parabeni, conservanti presenti per esempio nelle creme

-neomicina, antibiotico contenuto nel cicatrene

-profumi

-cobalto cloruro

-disperso rosso

-Corticosteroidi: raramente un soggetto può diventare allergico al cortisone per uso topico (paradossalmente un paziente applica il cortisone perché ha una dermatite e questo gli potenzia la dermatite).

-dermatofagoide, è l'acaro della polvere; questa sensibilizzazione si associa spesso alla dermatite atopica.

DERMATITE IRRITATIVA DA CONTATTO (ICD)

Si differenzia dalla dermatite allergica da contatto perché la reazione non è immuno-mediata (no dendritiche-linfociti T) ma si sviluppa perché c'è un effetto citotossico di un prodotto chimico, fisico o biologico che viene a contatto della pelle

Richiede un'esposizione sufficientemente prolungata a un agente particolarmente irritante.

Comuni irritanti chimici includono sostanze come acidi e basi forti, aldeidi, anidridi, detergenti (anionici, cationici, etc.), cemento, fibre di vetro, disinfettanti (surfactanti, alcoli, aldeidi, etc.), resine, solventi organici, oli, lubrificanti.

Sono sostanze di uso comune, sia professionale che non che determinano un danno non immuno-mediato ma tossico.

C'è una suscettibilità individuale geneticamente determinata (quindi fra tutte le persone che toccano quella determinata sostanza alcuni si ammalano e altri no perché solo alcuni hanno la pelle più sensibili a irritanti).

È una dermatite spesso professionale (parrucchieri, operai, muratori) e quando non lo è interessa spesso le casalinghe che sono spesso a contatto con l'acqua, detergenti, sgrassanti

Clinicamente a occhi nudo non è possibile distinguerlo dalle altre forme di eczema

Come distinguerlo?

- Anamnesi (chiedere con quali sostanze entra in contatto)
- E poi eventualmente si richiede un patch test

In slide dermatite irritativa da contatto ai cosmetici.

Domanda: la dermatite irritativa da contatto richiede una esposizione prolungata e il patch test dura 48 ore; non è un'esposizione prolungata anch'essa? Come si distingue?

risposta: in realtà l'esposizione prolungata all'agente irritante varia a seconda di quanto è potente la sostanza, l'irritante che entra in contatto sulla pelle (se si immerge la mano nell'acido muriatico di sicuro non serve una settimana per sviluppare danno sulla pelle!!! allo stesso modo se si immerge la mano in un recipiente con fibre di vetro dopo qualche secondo è già urticata).

L'acqua invece per esempio è un irritante blando per cui se lavi le mani una volta al giorno o 20 volte un giorno solo non succede nulla ma se si lavano le mani 20 volte al giorno per 10 anni senza idratare le mani e c'è una certa predisposizione sviluppi dermatite.

Le sostanze che vengono applicate sulla schiena quando si eseguono i patch test sono sostanze che alle concentrazioni in cui vengono messe in una pelle che non è predisposta non danno niente, perché non sono pure ma ad una concentrazione tale da provocare reazione solo in un individuo allergico.

DERMATITE ATOPICA

È una dermatite molto comune (di frequente riscontro) caratterizzata da

Figure costanti:

- prurito molto forte, feroce (i bambini si svegliano di notte a causa del prurito e non dormono, i genitori di conseguenza non dormono anch'essi causando una ripercussione lavorativa importante, sia per i genitori che per i bambini che non vanno a scuola)
- Eczema (che ha le caratteristiche dell'eczema sia acute che croniche)
- Predilezione per alcune aree corporee, le pieghe : tipicamente cavi poplitei, pieghe ante-cubitali, piega del collo, volto e le mani
- Si associa alla pelle secca che è una caratteristica che rimane per sempre al paziente, mentre l'eczema può sparire la pelle secca no;
- Iper-responsività della pelle ai segnali infiammatori (pelle molto sensibile che tende a sviluppare una risposta infiammatoria molto facilmente, volgarmente detta 'pelle delicata')

Figure variabili, che possono o meno associarsi alla dermatite atopica

- Alti livelli di IgE nel siero sia totali che specifiche
- Altre manifestazioni di atopia: rinite, congiuntivite, asma

Possiamo distinguere una dermatite atopica intrinseca se è presente solo dermatite, e una dermatite estrinseca, se si associa ad alti livelli di IgE e alle altre manifestazioni dell'atopia.

La prevalenza va dal 5 al 20% nell'infanzia (molto alta), è infatti una tipica dermatite dell'età pediatrica, che a volte, pur esordendo nel bambino, si prolunga fino all'età adulta.

Ci sono sempre più casi di forme che esordiscono anche nell'adulto dove la prevalenza è dall'1 al 4 %, comunque alta.

Quindi predilige l'età infantile ma si osserva anche nell'adulto, può esordire nell'adulto e a volte dura dal bambino all'adulto, accompagnando per decenni il paziente.

Anche la dermatite atopica si distingue in forme croniche e forme acute.

Le forme ACUTE sono essudanti, umide per rilascio di essudato dalle vescicole e sono caratterizzate dalla spongiosi, le forme CRONICHE sono secche, asciutte, desquamanti e sono caratterizzate dal punto di vista istologico dall'ispessimento dell'epidermide e dal punto di vista clinico dall'eritema, dalla lichenificazione, da fenomeni di escoriazioni e dalla secchezza della pelle

Patogenesi

La patogenesi è complessa in quanto richiede l'intervento di fattori genetici e ambientali.

I fattori genetici e ambientali insieme fanno sì che ci sia

1. Un'alterata abnorme risposta prevalentemente Th2-mediata verso allergeni ambientali (cioè squilibrio soprattutto nelle fasi iniziali di Th2)
2. iper-responsività cutanea agli stimoli infiammatori
3. alterazioni delle funzioni della barriera epidermica

Dal punto di vista immunologico la patogenesi prevede anche qui l'intervento delle cellule dendritiche che catturano l'antigene e lo presentano ai linfociti e che ci sia uno squilibrio dell'infiammazione cutanea prevalente di tipo Th2.

I linfociti Th2 rilasciano IL-4 che è uno dei mediatori fondamentali della patogenesi iniziale della dermatite atopica.

Nelle fasi croniche, più avanzate non iniziali, svolgono un ruolo importante anche i linfociti Th1, Th17 e Th22 oltre ai linfociti Th2.

Dato il ruolo centrale di mediatore dell'infiammazione dell'IL4 si stanno sviluppando anticorpi monoclonali anti IL4.

Alterazione della barriera epidermica significa che la pelle perde la sua fisiologica compattezza e i cheratinociti tendono a disgregarsi e ad aumentare la *transepidermal water loss*, perdita di acqua trans epidermica, la cosiddetta *perspiratio insensibilis*.

La pelle di questi pazienti ha cheratinociti che non sono ben compatti, uniti uno con l'altro e ciò è dovuto a un deficit geneticamente determinato (presente almeno nel 30% dei pazienti) di *fillagrina*, una proteina che consolida il citoscheletro ed ha un ruolo rilevante nel mantenimento dell'integrità dei cheratinociti.

Sono presenti inoltre un'aumentata attività proteasica dell'epidermide e una ridotta sintesi di lipidi che vanno a costituire la barriera idrolipidica che riveste la pelle.

Questi 3 fattori (deficit di fillagrina, aumentata attività proteasica e deficit dei lipidi che sono qualitativamente inefficienti e quantitativamente ridotti) condizionano un'abnorme funzione di barriera quindi la pelle tende a seccarsi più facilmente, la secchezza induce prurito, grattamento, traumatismo ed escoriazioni facendo sì che gli allergeni penetrino più facilmente attraverso la pelle sia attraverso le escoriazioni sia perché la funzione di barriera è poco efficiente.

La secchezza della pelle e la disgregazione dei cheratinociti quindi favoriscono la penetrazione degli allergeni che poi determinano i fenomeni descritti prima nella patogenesi.

Domanda: l'attivazione di Th2 è costante in tutte le forme di dermatite atopica (il prof precisa che è prevalente e fondamentale nelle fasi iniziali anche se è poi presente anche nelle fasi più avanzate), invece tutti questi casi non si esplicano necessariamente in una produzione di IgE da parte delle cellule T? (*ndr, attenzione le immunoglobuline sono prodotte da linfociti B e non T*)

Risposta: Esatto, la produzione di IgE si verifica solo in una parte di essi; il fenotipo è eterogeneo dato che la patogenesi lo è.

In una parte di questi pazienti prevalgono nella patogenesi le alterate funzioni della barriera epidermica e in questi pazienti spesso le IgE sono negative (soggetti con forme intrinseche di dermatite), in altri pazienti prevalgono invece dei fenomeni patogenetici immunomediati legati alla sensibilizzazione IgE mediata verso allergeni ambientali.

Quindi dal punto di vista clinico non distinguiamo tra le 2 tipologie di pazienti, distinguiamo le forme che si associano ad asma e rinite allergica dalle forme che non si associano.

Le forme dove prevale la patogenesi immuno-mediata tendono più facilmente ad associarsi alle altre manifestazioni dell'atopia, che sono asma e rinite allergica, almeno nell'adulto, le forme dove prevalgono i deficit della barriera epidermica non si associano all'ipersensibilizzazione di IgE

Dal punto di vista clinico la dermatite atopica si caratterizza per essere in genere simmetrica e con localizzazioni preferenziali, è una dermatite delle pieghe.

Nell'adulto interessa le pieghe ante cubitali, delle ginocchia, poplitee, del collo, il volto e le mani.

Nel bambino rimangono le sedi tipiche anche dell'adulto e a volte si diffonde anche al tronco.

Nel neonato una zona caratteristica oltre alle guance, al volto, alle mani e al tronco è anche il cuoio capelluto sia anteriormente che posteriormente.

Queste appena citate sono le sedi più frequentemente affette poi ovviamente nel singolo paziente il quadro può essere diverso

Nella slide vediamo esempi di AD

-nel bambino: vediamo la simmetria che è fondamentale, se non fosse simmetrica la diagnosi sarebbe molto dubbia

-nei giovani adulti: una persona di colore, la pelle è diventata più marcatamente bruna, non si vede l'eritema e si vede desquamazione.

-negli adolescenti e negli adulti: nell'immagine a destra si vede come sono risparmiate alcune zone attorno al naso perché c'è più sebo, sono infatti zone molto seborroiche e la dermatite atopica tipicamente risparmia le zone con una grande concentrazione di ghiandole sebacee. Quest'immagine rimarca l'importanza della mancanza del sebo (alterazione della barriera epidermica) nella patogenesi di DA.

Nell'immagine in basso a dx si vede eczema del capezzolo, delle braccia del tronco; questa paziente è eritrodermia, è tutta rossa, è un caso eccezionale.

Nel neonato la dermatite atopica può manifestarsi con una forma che si chiama **eczema nummulare**, da 'nummulus', moneta in latino, chiamata così perché presenta lesioni discoidali che ricordano le monete, circolari e prevalentemente disseminate. Si tratta di una variante, una manifestazione dell'eczema atopico del neonato. Si può vedere anche nell'adulto.

Infezioni associate a AD

Qualche volta la dermatite atopica a causa delle alterate funzioni di barriera è oggetto di sovrainfezioni da parte di batteri, in particolare di *Stafilococcus Aureus*; in questi casi si parla di **dermatite atopica impetiginizzata** (causata prevalentemente da *Stafilococco* e *Streptococco*).

Nell'immagine in slide si vede un bimbo con una forma diffusa di dermatite atopica al volto che si è complicata con una sovrainfezione batterica da streptococco

Eczema herpeticum: in slide si vede una mamma che presenta lesioni da Herpes Simplex sul naso e che ha trasmesso l'infezione al figlio. L'eczema erpetico è una sovrainfezione, prima manifestazione di herpes simplex in un neonato atopico può essere particolarmente marcata ed è un'altra complicanza di AD.

Domanda: l'eczema herpeticum è una sovrainfezione virale o se ha eziopatogenesi virale?

Risposta: entrambe. L'herpes viene trasmesso più facilmente nelle persone con dermatite atopica perché hanno una barriera epidermica meno efficiente nel proteggere la pelle dalle sostanze esterne inclusi allergeni, batteri e virus.

Il cheratinocita di un atopico inoltre produce pochi peptidi antimicrobici, sostanze come per es. le catelicidine che vengono rilasciate dalle cellule di barriera di pelle e mucose per difendersi dalle infezioni, hanno un ruolo a 360 gradi contro agenti microbici infettivi e fanno parte dell'immunità innata.

Quindi oltre ad avere una pelle che si disgrega più facilmente, gli atopici hanno anche una carenza di peptidi e pertanto è facile che lo stafilococco o l'herpes presente nell'ambiente aggredisca la pelle e infetti

L'HSV1 è un virus che entra nella cellula determinando le manifestazioni citolitiche, e i fenomeni di vescicolazione tipici e poi rimane latente nei gangli nervosi sensitivi e a distanza di tempo a seguito di vari stimoli si può riattivare e scatenare una recidiva.

I fattori ambientali che possono dare sensibilizzazione nella dermatite atopica sono:

- dermatofagoidi della polvere che hanno un ruolo molto importante come agenti estrinseci che possono scatenare la AD;
- aereo allergeni in generale, come ad es. i pollini.

È per questo che i patch test includono il dermatofagoide e se viene positivo c'è il forte sospetto che sia dermatite atopica.

Algoritmo per il trattamento della dermatite atopica

Nelle forme lievi si usano le terapie topiche antiinfiammatorie come il cortisone.

Nelle forme severe refrattarie si usano immunosoppressori (ciclosporine, corticosteroidi sistemici, metotrexate, Azatioprina, Micofenolato), gli stessi farmaci che si usano per evitare il rigetto nel trapiantato. Quindi se si arriva a un tipo di immunosoppressione così marcata significa che il sistema immunitario nei casi gravi deve essere domato in maniera importante e una crema non basta.

PRURITO

È un sintomo che può essere molto snervante per il paziente, soprattutto se cronico

Il prurito è definito come una sensazione spiacevole che provoca un forte desiderio di grattarsi.

Ci sono 2 forme:

- *sine materia*: la pelle è sana
- *con materia*: c'è una dermatite marcatamente evidente che causa il prurito

Il prurito cronico in genere dura più di 6 settimane, interessa il 10-20% della popolazione generale (è molto comune) e ha un forte impatto sulla qualità di vita del paziente

Ci sono fibre nervose che si sfoccano a livello dell'epidermide e non c'è un recettore ma sono le stesse fibre che se attivate danno origine al segnale del prurito che viene trasportato dal fascio spinoalamocorticale, decussa e va al talamo e da qui alla corteccia sensitiva, in cui la sensazione del prurito viene elaborata e resa cosciente.

Le fibre periferiche possono essere stimulate da tantissime sostanze:

- istamina
- TNFalfa, IL31
- neuropeptidi

Le fibre che trasmettono il prurito sono soprattutto quelle di tipo C non mieliniche, in figura si vedono le fibre (marcate con un colorante verde particolare, PGP9) che si sfoccano all'interno dell'epidermide

Prurito e dolore sono sensazioni differenti anche se anatomicamente sono trasmessi entrambi da fibre nervose di tipo C, in realtà si tratta di fibre distinte (nel caso del prurito di tratta di fibre epidermiche).

C'è tuttavia un cross-talk tra le due sensazioni, per es. il dolore che può essere indotto da grattamento intenso può ridurre il prurito (es. punture di zanzara).

Classificazione del prurito cronico

Si può distinguere:

- **CON MATERIA:** prurito su pelle infiammata, lesionata con dermatite. È il caso dell'eczema, reazioni ai farmaci, scabbia (infestazione estremamente pruriginosa), orticaria, pemfingoide e DH (malattie bollose immunomediata), linfoma cutaneo, psoriasi (questo è ovviamente un elenco incompleto che mostra solo alcuni esempi).
- **SINE MATERIA** prurito su pelle sana, possono esserci al massimo lesioni da grattamento. Es:
- prurito uremico, associato a insufficienza renale nella quale si ha mancata eliminazione di cataboliti vari nel loro insieme (non si sa ancora con certezza quali siano i principali responsabili, non è dovuto solo all'aumento di acido urico);
- prurito colestatico, associato a colestasi per accumulo di acidi biliari;
- prurito associato a epatite C o a HIV, quindi associato a infezioni croniche;
- prurito neoplastico (associato per es. a linfomi di Hodgkin);
- prurito da farmaci (statine, ACE inibitori, oppioidi);
- prurito psicogeno, legato a patologie psichiatriche del sistema nervoso centrale;
- prurito associato alla sindrome metabolica;
- prurito misto.
- prurito che interessa una sede cutanea originariamente non infiammata, che poi ha sviluppato una dermatite detta prurito nodulare che auto mantiene il prurito. La dermatite nodulare è un quadro specifico molto caratteristico in cui sono presenti lesioni cutanee indotte da grattamento e che a loro volta inducono e mantengono il prurito, in una sorta di circolo vizioso. A differenza dal prurito sine materia qui è presente la dermatite.

Immagine: si vede eritema nodulare, caratterizzato da lesioni che si chiamano noduli disseminati, escoriati su gran parte della cute con zone di risparmio dove il paziente non arriva a grattarsi, associati a lesioni bianche che sono cicatrici di pregresse lesioni, molto pruriginosi e cronici.

Cosa fare- gestione del prurito

1)eliminare lo stimolo, il trigger se si può

2) utilizzare farmaci che vadano a inibire i mediatori del prurito(es. inibitori delle proteasi, anti-TNFalfa, corticosteroidi, ciclosporine, fototerapia)

3)desensibilizzare le fibre nervose in modo che trasportino meno gli stimoli

4) agire direttamente sulle fibre nervose per es. con capsaicina e altri TRPV1.

Lezione di Dermatologia del 4/11/2013 (1)

Dermatologia 4 novembre 2013

D.ssa Micol Del Giglio

Sbobinatore: Gaetano Paolino

Revisore: Viviana Framba

PSORIASI e SINDROMI LICHENOIDI

Sono malattie di cui è importante comprendere alcuni meccanismi fondamentali, anche al di fuori della dermatologia. Trattasi di patologie infiammatorie che influenzano la qualità di vita, e che possono essere associate a comorbidità sistemiche che vanno trattate assieme alla patologia cutanea di base.

PSORIASI

E' una malattia infiammatoria cronica della cute, con andamento tipicamente ricorrente.

La forma più frequente, che vedete in quest'immagine (slide), è quella CRONICA A PLACCHE. Clinicamente vi sono delle placche eritemato-desquamative, caratterizzate da aspetti particolari, che tendono a localizzarsi in varie parti del corpo. Le placche sono generalmente distribuite in modo SIMMETRICO in diverse parti del corpo. Vale la pena di ricordare che, essendo la psoriasi una patologia infiammatoria cronica, può trovarsi associata ad altre malattie infiammatorie, fra le quali molto importante è l'artrite psoriasica. E' caratterizzata da un meccanismo immunomediato che vedremo più avanti e, essendo una patologia cutanea dalle manifestazioni eritemato-desquamative molto evidenti, ha un grosso impatto sulla qualità della vita del paziente.

In questa slide (mostra il confronto tra un preparato istopatologico di cute psoriasica ed uno di cute normale, NDR) il primo aspetto che salta all'occhio è che l'intero spessore della cute, ed in particolare dell'epidermide, risulta essere ben maggiore rispetto alla cute normale.

L'ispessimento dell'epidermide si definisce ACANTOSI; l'ispessimento dello strato corneo si definisce IPERCHERATOSI. Quest'ultimo fenomeno è responsabile della desquamazione, apprezzabile macroscopicamente, caratteristica delle lesioni psoriasiche.

Si nota inoltre dilatazione delle papille dermiche (PAPILLOMATOSI DERMICA), e la presenza di un infiltrato infiammatorio a livello del derma superficiale. Questo infiltrato è costituito da linfociti T, cellule dendritiche, NK, monociti e così via.

Infine, vi è ANGIOGENESI: i vasi capillari risultano dilatati e tortuosi. Questo fenomeno è alla base dell'eritema che si apprezza macroscopicamente dell'ambito delle lesioni.

Generalmente, la diagnosi di psoriasi è clinica: si ricorre all'istologia solo nel caso la patologia si presenti in forma atipica.

FATTORI DI RISCHIO

FAMILIARITA', come per la maggior parte delle patologie infiammatorie

BODY MASS INDEX: la psoriasi si associa più frequentemente all'obesità, talvolta presentando un quadro di severità maggiore.

USO DI ALCOOL

FUMO DI SIGARETTA: in particolare la forma pustolosa palmo-plantare è più comune nelle donne tabagiste in menopausa.

STRESS: questo è da prendere con le pinze, nel senso che le patologie dermatologiche spesso risultano stressanti per il paziente, ma non è lo stress la causa della patologia!

FATTORI SCATENANTI

INFEZIONI ACUTE: La PSORIASI GUTTATA può manifestarsi a seguito di un'infezione streptococcica a livello del faringe. E' tipica dei pazienti giovani privi di patologie pregresse. Si presenta con molte piccole lesioni che tendono a regredire spontaneamente, più facilmente rispetto ad altri tipi di psoriasi.

Esacerbazioni caratterizzate da lesioni psoriasiche possono far seguito, in pazienti predisposti, ad altre infezioni: dermatiti perianali da streptococco o infezioni virali come l'herpes zoster.

FARMACI: interferoni, Sali di Litio, antimalarici, fino a poco fa erano considerati scatenanti anche i beta-bloccanti, ma il loro ruolo è stato ridimensionato.

Importante l'ANAMNESI per identificare eventuali fattori scatenanti, soprattutto nei casi ad esordio recente!

STRESS: molti pazienti riferiscono aggravamento della psoriasi in situazioni di grave stress.

TRAUMI LOCALI: in una particolare fase evolutiva della malattia, traumi locali (cadute accidentali, graffi, grattamento) possono causare lo sviluppo di lesioni psoriasiche in sedi in cui prima non c'erano: trattati del FENOMENO DI KOEBNER.

RAGGI ULTRAVIOLETTI: Tendenzialmente, la psoriasi migliora con la somministrazione di UVB, tant'è che la fototerapia trova impiego in clinica come trattamento sistemico di tale malattia, in quanto i raggi risultano avere un effetto immunomodulante a livello della cute. Tuttavia, in circa il 5% dei casi le radiazioni ultraviolette possono sortire l'effetto opposto, nel qual caso si nota un peggioramento delle lesioni dopo il periodo estivo. Questo provoca ovviamente l'esclusione della fototerapia come possibilità terapeutica.

Andando a valutare la PATOGENESI della psoriasi, si riconoscono:

GENI DI SUSCETTIBILITA' sono stati identificati numerosi loci genici coinvolti nella psoriasi; ogni anno la lista di questi geni si allunga: importante è ad esempio PS01, ma ce ne sono tantissimi altri.

La concomitanza che si verifica tra fattori scatenanti e determinanti genetici di suscettibilità fa sì che le manifestazioni cliniche della psoriasi siano estremamente variegata (alta ETEROGENEITA' fenotipica).

Sono stati presi in considerazione diversi modelli per spiegare la patogenesi della psoriasi, che, di base, è una patologia INFIAMMATORIA CRONICA.

MODELLO AUTOINFIAMMATOARIO: Secondo questo modello esistono delle alterazioni molecolari geneticamente determinate a livello dei cheratinociti che rendono tali cellule più suscettibili ad ATTIVAZIONE INFIAMMATOARIA. Infatti, i cheratinociti non sono dei semplici "mattoncini", bensì delle cellule in grado di produrre attivamente tutta una serie di mediatori proinfiammatori.

MODELLO AUTOIMMUNE: Definisce la psoriasi come una malattia AUTOIMMUNITARIA, in cui si ha una risposta, mediata dai linfociti T e determinata parzialmente o totalmente da fattori genetici, contro i cheratinociti o contro antigeni esterni che penetrano a livello della cute, nonché a livello articolare.

E' in realtà probabile che questi due modelli possano coesistere: alterazioni dei cheratinociti, più suscettibili all'attivazione infiammatoria, accompagnate da risposta autoimmune t-mediata in pazienti geneticamente predisposti.

Questa diapositiva (slide) illustra quale può essere l'immunopatologia della psoriasi: un fattore scatenante antigenico determina l'attivazione delle CELLULE DENDRITICHE, che lo captano, lo processano e, dopo essere migrate in sede linfonodale, lo presentano ai LINFOCITI T, attivandoli. Tramite la produzione di diverse citochine (in particolare IL-12 e IL-23) le cellule dendritiche attivano varie sottopopolazioni di cellule T: soprattutto TH1, ma anche TH-17 e TH-22. Queste linee cellulari a livello cutaneo producono TNFalfa e IFNgamma, che promuovono l'attivazione dei cheratinociti. Essi quindi proliferano, provocando la

formazione della caratteristica placca, e producono a loro volta ulteriori mediatori proinfiammatori e fattori angiogenetici che continuano a richiamare leucociti (NK, macrofagi ecc.) in sede cutanea, provocando un automantenimento del processo flogistico: questo circolo vizioso rende conto della cronicità che caratterizza la psoriasi. (NDR la prof ripete questa sequenza di eventi un altro paio di volte)

CLINICA

Le lesioni sono caratteristicamente distribuite in modo SIMMETRICO a livello di GOMITI, GINOCCHIA, della regione SACRALE, dei GLUTTEI, del CAPILLIZIO, in alcune forme a livello PALMO-PLANTARE. Spesso vi è interessamento UNGUEALE.

In questa slide vedete quali sono le eterogenee manifestazioni cliniche di questa malattia: in alto a sinistra vedete una PLACCA IPERCHERATOSICA, espressione visibile dell'iperproliferazione dei cheratinociti. Qualsiasi tipo di farmaco applicato topicamente su una placca NON ha effetto, poiché i principi attivi non riescono ad oltrepassare lo spesso strato corneo ipercheratinizzato. Il trattamento topico deve essere preceduto dalla somministrazione di farmaci cheratolitici, in grado di "sciogliere" lo strato corneo.

In basso a sinistra vedete una forma le cui lesioni hanno una importante componente ERITEMATOSA, con minor rappresentazione dei fenomeni desquamativi.

In basso a destra vedete, oltre a lesioni eritemato-desquamative, anche delle lesioni da GRATTAMENTO: questo perché la psoriasi molto spesso si associa ad una sintomatologia pruriginosa, che porta il paziente a grattarsi fino a produrre vere e proprie escoriazioni.

A livello del CUIOIO CAPELLUTO si possono venire a formare dei veri e propri "caschi" di strato corneo inspessito, o anche lesioni più diffuse.

Non sempre la psoriasi è a livello delle regioni estensorie: talvolta essa si può localizzare a livello delle pieghe, nel qual caso si parla di PSORIASI INVERTITA. Essa è caratterizzata da lesioni ERITEMATOSE e POCO DESQUAMANTI, poiché a livello delle pieghe vi è un maggior grado di umidità, con conseguente macerazione che rende molto meno evidenti i fenomeni desquamativi. La localizzazione coinvolge i CAVI ASCELLARI, la regione SOTTOMAMMARIA, l'area INGUINALE o INTERGLUTEALE; l'errore più frequente è confondere queste lesioni con una micosi, dalla quale si differenziano per i MARGINI NETTI e per l'ASSENZA di fenomeni ESSUDATIVI, laddove le lesioni micotiche o batteriche delle pieghe tendono a presentare gemizio superficiale.

La psoriasi può comparire in QUALSIASI EPOCA DELLA VITA. E' generalmente più frequente nei giovani adulti, ma vi possono essere delle forme PEDIATRICHE (finanche neonatali). Le forme più diffuse e a rapida insorgenza sono più severe anche nel paziente adulto.

La psoriasi si può associare a lesioni ungueali: ONICODISTROFIA PSORIASICA. "Onicodistrofia" è un termine generico per indicare alterazioni delle unghie, siano esse di origine infiammatoria (come nel caso della psoriasi) o micotica (onicomicosi). Nella fattispecie, gli stessi fenomeni infiammatori che abbiamo visto a livello cutaneo agiscono, nella psoriasi, anche a livello delle cellule della matrice e del letto ungueale.

In quest'immagine vedete che la superficie dell'unghia presenta delle piccole depressioni cupoliformi, che la rendono simile al ditale di una sarta: questo aspetto si chiama PITTING, ed è una delle alterazioni ungueali più frequenti nella psoriasi, sebbene non ne sia specifica, potendosi presentare anche in altre patologie infiammatorie come il lichen. E' espressione di un'alterazione nel processo di cheratinizzazione delle unghie.

Si possono poi avere alterazioni nella colorazione (macchie color salmone); si può avere una superficie ungueale dall'aspetto "grattugiato" o "scartavetrato"; può verificarsi uno scollamento dell'unghia a livello distale (onicolisi) con ipercheratosi subungueale, dello stesso tipo riscontrabile nelle altre sedi cutanee.

E' ovvio che in una condizione del genere vi sono delle complicanze di tipo funzionale: l'unghia perde la sua funzione di conferire forza alla prensione, può impigliarsi nei vestiti, può subire facilmente traumi dolorosi, può andare incontro a onicomicosi secondaria all'irregolarità della sua superficie.

L'onicodistrofia psoriasica è peraltro molto difficile da trattare, e, in virtù del suo forte impatto sulla qualità della vita e sulla possibilità di lavorare, può giustificare il ricorso a una terapia importante anche in pazienti con quadro cutaneo poco rappresentato.

(la prof, con voce di zucchero, suggerisce a chi vuol dormire di andare al bar o sulle panchine)

PSORIASI GUTTATA (slide): compare frequentemente dopo un'infezione streptococcica, generalmente in individui giovani peraltro sani. Si manifesta con molte lesioni monomorfe, eritematose o poco desquamanti, diffuse, che rispondono (alla terapia? NDR) più facilmente rispetto a quelle tipiche degli altri quadri di psoriasi.

PSORIASI PUSTOLOSIA (slide): può presentarsi in forma localizzata PALMO-PLANTARE, con lesioni eritemato-pustolose sul palmo delle mani e sulle piante dei piedi, o in forma GENERALIZZATA. Le forme palmo-plantari hanno una certa associazione col fumo di sigaretta, mentre le forme diffuse possono associarsi ad una sintomatologia sistemica con astenia e febbre, tale da richiedere spesso l'ospedalizzazione.

PSORIASI ERITRODERMICA (slide): l'eritrodermia è una situazione in cui almeno il 90% della superficie cutanea è eritematosa. Questo può causare il venir meno della funzione della cute, con ipotermia, aumento del senso di prurito e di tensione cutanea, aumento del rischio di sovrainfezioni. L'eritrodermia può essere una complicazione della psoriasi classica (cronica a placche) o può insorgere da subito come psoriasi eritrodermica. Quest'ultima forma è meno frequente, più severa e richiede sempre un trattamento sistemico.

DOMANDA di una studentessa: oggi in reparto abbiamo visto un caso di psoriasi eritrodermica. C'è un motivo per il quale non colpisce il volto?

RISPOSTA: Si può presentare anche a livello del volto, anche se generalmente coinvolge di più il tronco e gli arti, con le estremità che vengono colpite più tardivamente. Probabilmente quello che avete visto stamattina era un caso simile. Tra l'altro, a livello del volto la psoriasi assume spesso l'aspetto di una dermatite seborroica: la cute è più rosea e le lesioni eritemato-desquamative sono più superficiali rispetto a quelle che si riscontrano sul corpo.

Per calcolare la GRAVITA' della patologia si usano due indici:

PASI: è uno score, il cui punteggio va da 0 a 72, che tiene conto dell'estensione della cute interessata dalla psoriasi, della gravità dell'eritema, dello spessore delle lesioni e dell'entità della desquamazione. E' importante perché permette di definire la gravità della psoriasi e di monitorarla in corso di trattamento per valutare l'efficacia della terapia (l'indice è la differenza tra le varie misurazioni eseguite a distanza di mesi: il "deltaPASI")

BSA (body surface area): Utilizzato in molte patologie cutanee, indica l'ESTENSIONE della superficie cutanea affetta dalla malattia. Si calcola in percentuale, e l'1% corrisponde al palmo della mano del paziente.

COMORBILITA'

Vi sono varie patologie associate alla psoriasi. Possono essere malattie su base infiammatoria (ARTRITE PSORIASICA, MORBO DI CROHN), patologie cardiovascolari, sindrome metabolica. I pazienti con sindrome metabolica (condizione in cui coesistono varie patologie come obesità, diabete, ipertensione, dislipidemia) presentano psoriasi più frequentemente rispetto alla popolazione di controllo; inoltre, la psoriasi stessa è un fattore di rischio per lo sviluppo di sindrome metabolica.

Sembra inoltre che i pazienti con psoriasi presentino un maggior rischio di sviluppare NEOPLASIE: LINFOMI e tumori cutanei non-melanomi (BASALIOMA, SPINALIOMA).

Non sono inoltre da sottovalutare le potenziali conseguenze PSICOLOGICHE della psoriasi: depressione e ansietà, con relativa tendenza al consumo di alcool e al fumo.

ARTRITE PSORIASICA

Patologia infiammatoria cronica che può interessare una buona parte (10-30%) dei pazienti con psoriasi. L'età di insorgenza può essere anche abbastanza precoce: il dermatologo è quindi in grado di riconoscere precocemente tale malattia, evitando che gli effetti invalidanti dell'artrite colpiscano soggetti relativamente giovani.

Nella maggior parte dei casi (75%) la psoriasi cutanea PRECEDE l'interessamento delle articolazioni. Più raramente, le due condizioni possono manifestarsi contemporaneamente oppure, caso ancor meno comune, l'impegno articolare può precedere quello cutaneo. Ovviamente, questi casi sono più difficili da diagnosticare.

Le manifestazioni tipiche dell'AP sono:

ENTESITI: infiammazione del punto di inserzione del tendine all'osso

DATTILITE:

POLIARTRITE o OLIGOARTRITE

SACROILEITE

SPONDILITE: interessamento dello scheletro assiale

Se non riconosciuta e trattata in tempo, l'AP può progressivamente portare ad erosioni ossee, entesopatia, spondilite anchilosante: condizioni non più trattabili, invalidanti. L'AP è classificata tra le artriti sieronegative (FR -).

La tipica manifestazione è la DATTILITE (dito a "salsicciotto"): un dito totalmente tumefatto, a causa di un edema infiammatorio a carico dei tendini flessori, dei legamenti collaterali e delle articolazioni interfalangee delle dita di mani e/o piedi. Vi sono i segni cardinali dell'infiammazione. La dattilite può risolversi spontaneamente o in seguito all'assunzione di antiinfiammatori. Può essere simmetrica o asimmetrica. Altre strutture frequentemente colpite sono le articolazioni interfalangee distali e la borsa retrocalcaneale del tendine di Achille. In mancanza di interventi adeguati, il danno può evolvere fino a vere e proprie erosioni.

L'ENTESITE è la manifestazione articolare primaria dell'artrite psoriasica: una flogosi a carico dell'inserzione ossea del tendine, che nelle fasi più avanzate risulta evidenziabile radiologicamente con quadri di neo-apposizione ossea (entesite anchilosante).

Localizzazioni tipiche sono il tendine d'Achille, la fascia plantare (il paziente riferisce di provare dolore quando poggia i piedi, scende dal letto o sale le scale), il rachide.

Per la diagnosi di AP in presenza o meno di psoriasi cutanea vengono usati dei criteri particolari, basati sull'identificazione della variante di AP a cui ci si trova di fronte.

Varianti PERIFERICHE: sono le più frequenti; la più comune è la forma OLIGOARTICOLARE ASIMMETRICA, tipicamente a carico delle interfalangee distali di mani e piedi

Varianti SIMILI AD A.REUMATOIDE:

Varianti con sola ENTESITE

Varianti SIMILI A SPONDILITE (impegno prevalentemente assiale)

Varianti COMBinate

La diagnosi è eseguita secondo i criteri CASPAR, e la diagnosi si fa in presenza di infiammazione articolare più almeno 3 dei criteri sotto elencati:

-evidenza di psoriasi in atto

-storia personale o familiare di psoriasi

-alterazioni delle unghie

-negatività del fattore reumatoide (FR)

-ricorrenti dattilite/storia di dattilite pregresse

-evidenza radiografica di neoapposizione ossea (dato, quest ultimo, più tardivo)

Qui (slide 20) vi sono esempi di AP: poliartrite simmetrica da psoriasi eritrodermica in soggetto giovane, con anchilosi delle interfalangee distali; RX di una forma mutilante, fortunatamente oggi rara e riscontrata solo in soggetti anziani; un'oligoartrite asimmetrica a carico del solo ginocchio sinistro (caso che può richiedere artrocentesi); una dattilite del primo dito associata ad onicodistrofia psoriasica.

TERAPIA

Il trattamento della psoriasi si basa sulla valutazione di una serie di fattori: la gravità della patologia; la sua diffusione; l'età del paziente; il sesso; le condizioni lavorative; la presenza di comorbidità che possono rappresentare delle potenziali complicazioni ai trattamenti.

TERAPIA TOPICA: può essere usata per le forme localizzate. Creme, pomate o simili possono essere usate sulla sede corporea interessata. I principi attivi usati sono

CORTICOSTEROIDI;

derivati topici della **VITAMINA D**, dotati di effetto antiinfiammatorio (soppressione dell'iperproliferazione cheratinocitaria) senza gli effetti collaterali a lungo termine tipici dei corticosteroidi;

TERAPIA SISTEMICA

FOTOTERAPIA, in particolare a base di UVB, che hanno effetto immunomodulante

IDENTIFICAZIONE E RIMOZIONE DI EVENTUALI FARMACI SCATENANTI

CORREZIONE DI FATTORI DI RISCHIO come obesità, fumo, alcool.

TRATTAMENTO DELLE COMORBILITÀ: Spesso i pazienti che si presentano non sanno nemmeno di essere diabetici o ipertesi!

TERAPIE SISTEMICHE CONVENZIONALI:

FOTOTERAPIA

ACITRETINA: farmaco retinoide che blocca la proliferazione dei cheratinociti, impedendo la formazione della placca

IMMUNOSOPPRESSORI: ciclosporina, methotrexate

ESTERI DELL'ACIDO FUMARICO usati in Germania ma non in Italia

FARMACI BIOLOGICI:

farmaci dotati di meccanismo mirato contro le citochine responsabili del processo infiammatorio.

ANTI-TNFalfa: bloccano l'interazione di tale citochina con le cellule infiammatorie

Altri farmaci biologici antagonizzano IL-1, IL-22, IL-17. Alcuni sono già in uso, altri in fase di sperimentazione.

DOMANDA: Come si fa diagnosi differenziale di onicomicosi e di onicodistrofia psoriasica?

RISPOSTA: Per prima cosa, la maggior parte delle volte che si ha sospetto di onicopatìa psoriasica c'è anche psoriasi cutanea. E' inoltre difficile che un'onicopatìa psoriasica interessi un'unica unghia, mentre la micosi può essere anche una lesione isolata. Al limite, per una diagnosi di certezza si può ricorrere all'esame colturale, che fornisce risultati nel giro di un mese circa. L'utilità sta anche nel fatto che un'eventuale onicopatìa psoriasica con sovrainfezione da funghi può trarre giovamento dalla terapia antimicotica.

L'aspetto delle lesioni è simile, ma nell'onicomicosi prevale lo scollamento dell'unghia (onicolisi) e l'ipercheratosi subungueale.

Inoltre l'interessamento è prevalentemente a carico della porzione distale dell'unghia. Nell'onicopatìa psoriasica prevalgono altri aspetti come depressioni superficiali o macchie giallastre, che non sono invece tipiche delle micosi.

L'ipercheratosi che si nota alla superficie dell'unghia è legata ad un aumentato turnover cheratinocitario.

DERMATOSI LICHENOIDI

Patologie cutanee **PAPULO-SQUAMOSE**, caratterizzate istologicamente dalla presenza di un infiltrato infiammatorio a "banda" localizzato all'interfaccia tra **DERMA** ed **EPIDERMIDE**, lungo la membrana basale.

LICHEN RUBER PLANUS

E' la più frequente, nonché la capostipite di tutta una serie di patologie definite **LICHENOIDI**, le cui manifestazioni cliniche si riconducono a tale patologia: eruzioni da farmaci o altre patologie infiammatorie.

LRP è una patologia **IDIOPATICA AUTOIMMUNE**, legata, come la psoriasi, ad un meccanismo autoimmune T-mediato. E' particolarmente **PRURIGINOSA**, e clinicamente si manifesta con **PAPULE** violacee tipicamente localizzate a livello delle estremità. Nella maggior parte dei casi, all'interessamento cutaneo si accompagna un impegno delle **MUCOSE**: comune è la localizzazione orale o genitale.

Esiste, come in tutte le patologie autoimmuni, una predisposizione genetica. Vi sono due picchi di incidenza: uno intorno ai 30 anni, l'altro più tardi (intorno ai 50-60 anni NDR)

Patologie spesso associate a **LRP**, e che vanno sempre ricercate nel corso della diagnosi, sono:

infezione da **HCV** (o anche vaccinazione per **HBV**)

cirrosi biliare primitiva

timoma

altre patologie autoimmuni, con cui spesso va a braccetto: alopecia areata, vitiligine, coliti ulcerative, cirrosi biliare primitiva

Esistono differenze geografiche nell'incidenza di questa malattia, che probabilmente riflettono la diversa distribuzione del virus dell'epatite C. Un ruolo nella progressione o nello scatenamento del **LRP** è stato attribuito anche alla terapia con interferone usata nel trattamento dell'epatite C.

CLINICA

Le zone mucose più colpite sono quella **ORALE** e, particolarmente nelle donne, quella **GENITALE**.

L'interessamento cutaneo può essere **GENERALIZZATO** o **LOCALIZZATO**, soprattutto alle regioni palmo-plantari, alle unghie ed alle estremità degli arti

Si manifesta con **PAPULE** pruriginose, violacee, talvolta sovrastate da una particolare forma di desquamazione ("strie di Wickham"). Possono essere isolate, o confluire in placche di dimensioni maggiori. Tipicamente si localizzano sulla **SUPERFICIE VOLARE DEI POLSI** (dove vanno sempre cercate in corso di diagnosi), sebbene possano avere manifestazioni più diffuse: dorso, zone più prossimali degli arti. All'osservazione con luce tangenziale, le papule appaiono di aspetto caratteristicamente translucido. Istologicamente, si riscontra la banda di infiltrato al di sotto della membrana basale (da cui la definizione "dermatite dell'interfaccia")

LICHEN PLANUS ORALE: interessa prevalentemente il sesso femminile, con manifestazioni erosive, reticolari od eritematose. La localizzazione può anche essere esclusivamente a carico del cavo orale: le forme più impegnative dal punto di vista sintomatologico sono quelle erosive, poiché causano difficoltà alla nutrizione, alla deglutizione, alla fonazione.

L'interessamento extra-orale è più frequente a livello della vagina.

Fortunatamente, tutte queste lesioni mucosali hanno un basso rischio di andare incontro a trasformazione carcinomatosa.

Macroscopicamente, la lesione orale più caratteristica è un RETICOLO biancastro, sito generalmente nella parte più distale, presso i denti molari. Questo lo distingue dalle leucoplachie di tipo traumatico, che tendono ad essere più anteriori. Può coinvolgere anche gengive o lingua, con quadri papulosi o erosivi.

A livello dell'organo genitale maschile, il reticolo lichenoidale può essere erroneamente confuso con una candida.

Nella maggior parte dei casi, il lichen tende ad avere un decorso cronico, con tipiche ricorrenze, ma può risolvere anche spontaneamente.

Anche nel LRP si può avere il FENOMENO DI KOEBNER (vedi su), in particolare a seguito di grattamento, poiché il lichen è molto più pruriginoso della psoriasi.

È tipica anche una PIGMENTAZIONE POST-INFIAMMATORIA color grigio ardesia, della durata di qualche mese, che permette talvolta di fare diagnosi a posteriori.

LICHEN PLANUS PILARE: localizzato a livello del cuoio capelluto, è responsabile di un'alopecia cicatriziale permanente: il follicolo lascia il posto ad una cicatrice che annulla le possibilità di ricrescita. È tipico delle donne in menopausa, e si manifesta inizialmente come un eritema pruriginoso al cuoio capelluto, che esita in lesioni traslucide permanenti, in cui non sono più visibili gli osti follicolari.

TERAPIA

Trattamento topico con creme, pomate ecc. o iniezioni intralesionali a base di CORTICOSTEROIDI; RETINOIDI (alterano processi proliferativi dei cheratinociti); FOTOTERAPIA; PUVA (esposizione a raggi UVA previa somministrazione di "psoralene", farmaco che sensibilizza la pelle all'effetto delle radiazioni UV), INIBITORI TOPICI DELLA CALCINEURINA, dall'effetto immunosoppressivo simile ai corticosteroidi; terapie SISTEMICHE con immunosoppressori come la CICLOSPORINA. domanda+ risposta: Gli UV fanno bene perché riducono reclutamento e attivazione dei linfociti.

ALTRE DERMATOSI LICHENOIDI

Esistono altre patologie che ricordano nell'aspetto il LRP: eruzioni cutanee a FARMACI dall'aspetto lichenoidale; dermatiti da CONTATTO; la fase cronica della GRAFT VS HOST DISEASE.

Moltissimi sono i farmaci che possono indurre eruzioni lichenoidi, clinicamente identiche a quelle del LRP idiopatico: ACE inibitori; BETA-bloccanti ecc. Ricordate che è sempre molto importante l'anamnesi farmacologica quando ci si trova di fronte ad una patologia cutanea molto diffusa!

(slide) Talvolta la clinica può aiutare: ad esempio, questa eruzione cutanea da sali d'oro presenta una pigmentazione grigiastra più che violacea. La conferma è data però dall'esame istologico. Stesso discorso vale per quest'eruzione lichenoidale fortemente ritematosa da solfonilurea.

La GVHD cronica è un'eruzione che si verifica circa 100 giorni dopo un trapianto di midollo allogenico, ed è caratterizzata da una fase lichenoidale simile al LRP, con una prevalenza di lesioni a localizzazione acrale. Il meccanismo è identico a quello del LRP, con infiltrato infiammatorio rilevabile istologicamente. In questo caso, la diagnosi è imprescindibilmente legata al dato anamnestico dell'avvenuto trapianto di midollo osseo.

Lezione di Dermatologia del 11/11/2013 (1)

Lezione Dermatologia 11/11/2013

Sbobinatore: Veronica Meneghello

Revisore: Riccardo Bixio

Prof. Paolo Rosina

MALATTIE TRASMISSIBILI SESSUALMENTE

Le malattie a trasmissione sessuale sono distinte in due gruppi: quelle sessualmente trasmesse in senso stretto (che rappresentano una base importante della storia della dermatologia, come la sifilide), e le infezioni trasmissibili per via sessuale, ovvero qualunque malattia infettiva cutanea che può essere trasmissibile per via sessuale. In realtà, solo le malattie appartenenti al primo gruppo rappresentano le vere e proprie malattie a trasmissione sessuale: tra queste, la *sifilide* e la *gonorrea*, che sono tipiche del nostro clima e del nostro territorio, e altre che sono più frequenti nei paesi del terzo mondo, come il *linfogranuloma venereo* e il *granuloma inguinale*. Tra le malattie trasmesse sessualmente rientrano anche quelle malattie come l'*epatite B*, l'*epatite C* e le infezioni da *HIV*, che possono essere trasmesse attraverso rapporti sessuali.

L'eziologia delle malattie a trasmissione sessuale è di vario tipo: vi possono essere cause batteriche, cause virali, cause micotiche, cause parassitarie:

~ tra le malattie dovute a cause batteriche, il tipico esempio è la SIFILIDE, causata dal Treponema pallido, ma anche la GONORREA (definita anche SCOLO) causata dalla Neisseria gonorrhoeae, le URETRITI o LINFOGRANULOMA VENEREO dovute alla Chlamydia trachomatis, e altre uretriti causate da uroplasma e micoplasmi.

Tra le altre malattie meno frequenti, alcune di queste, quali le enterocoliti da Shigella e Salmonella, e le prostatiti (che sono più comuni nei maschi non sessuati), sono più frequenti in determinate situazioni;

~ tra le infezioni virali abbiamo le INFEZIONI ERPETICHE dovute all'Herpes simplex virus I e II, ma soprattutto i CONDILOMI ACUMINATI legati all'infezione da Papovavirus (HPV), e ancora l'epatite B, il virus di Epstein-Barr (EBV), i Poxviru, l'HIV;

~ tra le cause protozoarie, la malattia più diffusa soprattutto nel terzo mondo è sicuramente la VAGINITE da Trichomonas Vaginalis, che è meno frequente nel nostro clima grazie soprattutto alle condizioni igieniche;

~ tra le patologie micotiche, troviamo la CANDIDA, e tutte le TINEE inguinali, che a contatto ravvicinato possono essere facilmente trasmesse;

~ tra le cause parassitarie, vi è la PEDICULOSI, soprattutto quella al pube, e la SCABBIA.

Se guardiamo i dati che riportano l'incidenza di queste patologie, vediamo ad esempio che la sifilide ha numeri molto bassi, ma non è completamente scomparsa, quindi è tutt'ora presente in patologia e spesso di non facile identificazione. In Italia, guardando anche la realtà locale, i più diffusi sono certamente i condilomi, seguiti dall'herpes, dalla gonorrea, dalla clamidia, dalla sifilide e, per ultimo, dal Trichomonas.

L'andamento delle malattie a trasmissione sessuale ha dei periodi di incremento e dei periodi di diminuzione. Una importante riduzione di queste malattie è avvenuta dopo l'insorgenza e la diffusione dell'HIV, soprattutto grazie alla conoscenza, in quanto vi è stato un netto aumento delle misure protettive, seguita poi da una situazione di stabilizzazione, a cui ha fatto seguito un nuovo aumento legato in buona parte alle nuove terapie disponibili per l'Hiv: infatti vi è stato un aumento veramente marcato delle malattie a trasmissione sessuale sia negli eterosessuali, ma anche e soprattutto negli omosessuali, che tendono ad avere molte meno attenzioni e controlli in quanto sanno che per la malattia che creava maggiori preoccupazioni (cioè l'aids) sono ora disponibili nuove terapie molto più efficaci rispetto ad un tempo, e ciò provoca di conseguenza la diffusione anche delle altre malattie a trasmissione sessuale.

SIFILIDE

La sifilide, una volta chiamata sifilopatia¹, è causata dal batterio Treponema pallido. Può essere di tipo congenito se è contratta durante la gestazione per passaggio transplacentare, o acquisita, e in quest'ultimo caso può essere acquisita alla nascita, per la presenza di lesioni del tratto genitale, oppure molto più frequentemente e facilmente viene trasmessa attraverso contatti sessuali. Gli altri tipi di trasmissione sono molto più rari e remoti: ad esempio, la trasmissione tramite trasfusione o trapianti d'organo è molto rara grazie ai controlli che vengono eseguiti. Ancora, vi può essere una trasmissione indiretta della malattia, legata però in questo caso a deficit di tipo igienico, dunque tale modalità di trasmissione si riscontra per lo più nel terzo mondo.

La sifilide ha un'importante associazione con l'Hiv, e rappresenta anche un elemento facilitatore dell'infezione in quanto le lesioni ulcerative della sifilide permettono la penetrazione del virus molto più facilmente: questo spiega perché un paziente che presenta sifilide va testato anche per l'Hiv.

Il **Treponema pallidus** ha una tipica forma spiraliforme e ve ne sono di vari tipi: quelli patogeni per l'uomo sono la variante pallidus che dà la sifilide, oppure varianti di tipo tropicale che danno malattie come il pinto e la framboesia. Il treponema è molto labile, è molto sensibile sia all'ambiente esterno che ai normali disinfettanti, detergenti, ecc., infatti non sopravvive all'esterno, nemmeno in coltura, dunque non può essere coltivato in vitro. NB non andate a dire all'esame che si può fare un tampone per vedere la presenza del batterio! Attualmente il Treponema può essere mantenuto vitale per fini speculativi, di studio, solo re-inoculandolo ogni mese in testicoli di coniglio. Tecnica usata in pochissimi centri. Quindi un banale intervento igienico riduce tantissimo la sua trasmissione.

La sifilide ha uno sviluppo particolare e articolato, a tappe. Se si interviene terapeutamente in uno qualsiasi di questi "momenti", vi potrà essere guarigione e risoluzione del problema, oppure se il trattamento terapeutico risulta non efficace, si potrà passare direttamente dalla sifilide primaria ad una fase latente/terziaria. In caso di lesioni genitali dubbie è molto importante fare una diagnosi certa e una terapia adeguata, perché una terapia incongrua può portare a grossi problemi. I problemi maggiori legati alla sifilide sono rappresentati dalle sequele in fase tardiva (a seguito di una sifilide non diagnosticata o non curata correttamente) e dalla trasmissione per via transplacentare, con problemi molto importanti al feto. Quindi è una patologia molto importante, anche se non è particolarmente frequente, da poter sospettare, perché sbagliare in questa fase (diagnostica) può portare a problemi molto consistenti.

La sifilide ha fatto la sua comparsa dopo la scoperta dell'America (quindi verso la fine del 1500²), ma vi sono varie opinioni storiche contrastanti sul fatto che sia stata importata dal Nuovo Continente o meno. In ogni caso è arrivata in Europa e la sua diffusione è stata facilitata dai vari periodi di guerra e invasioni (Lanzichenecchi e altri), causando vere e proprie stragi nella popolazione, in quanto in una popolazione vergine dal punto di vista immunitario la sifilide ha un elemento di attecchimento e una

componente diffusiva estremamente rilevante, tanto che la demenza senile (caratteristica della sifilide terziaria) era un elemento molto frequente, anche perchè all'epoca non vi era alcuna cura: la cura è arrivata solo successivamente, con la seconda guerra mondiale, quando gli americani portarono la penicillina. Tuttora la sifilide è trattata con la penicillina, non avendo problemi di resistenza, ed è facilmente curabile con un paio di iniezioni di penicillina. Quando la penicillina non era disponibile, il trattamento veniva spesso fatto con farmaci derivati dal mercurio o dell'arsenico, che però avevano una tossicità elevata e provocavano la morte in molti casi per gli effetti del farmaco.

DOMANDA: Il trattamento con queste sostanze aveva una qualche logica o valenza?

RISPOSTA: Era un elemento disinfettante che tentava di uccidere il Treponema, non in modo assoluto, quindi era parziale, ma la sostanza era troppo tossica anche per l'ospite.

La sifilide ha una fase precoce che viene distinta in SIFILIDE PRIMARIA e SIFILIDE SECONDARIA, e una fase tardiva che è la SIFILIDE TERZIARIA.

La **SIFILIDE PRIMARIA** comincia dall'infezione (inoculazione del microrganismo), vi è poi un periodo di incubazione di circa 20 giorni, con successiva comparsa del **sifiloma**, che è la lesione primaria della sifilide, a cui segue il **complesso primario**, tipico di molte altre malattie infettive (come la tubercolosi), ovvero una infiammazione (linfalgite) e un ingrossamento (linfoadenite) dei linfonodi satellite. Il sifiloma e il complesso primario spariscono gradualmente completamente in 2-3 settimane anche in assenza di terapia. Segue dunque la **SIFILIDE SECONDARIA**, caratterizzata da diverse manifestazioni cliniche sia a livello cutaneo che a livello generale. Può durare da un paio di mesi fino a un paio d'anni, e poi può evolvere in una fase di latenza, in una guarigione spontanea, oppure in una fase di latenza definitiva, in cui però i Treponemi rimangono vitali, si riproducono (ma meno velocemente di quanto avviene nella fase primaria e secondaria), possono dare delle recidive transienti simili a quanto avviene nella fase secondaria, ma il problema maggiore è che vengono coinvolti soprattutto il sistema nervoso e il sistema circolatorio dando alterazioni importanti che si possono evidenziare anche dopo 10-15 anni dall'infezione, con danno tardivo rilevante.

Nella **SIFILIDE PRIMARIA** si sviluppa, come già detto, il sifiloma con linfoadenopatia regionale e linfangite.

Il **sifiloma** è un nodulo solitamente singolo (ma può essere anche multiplo), di diametro 0,5-1 cm, che si ulcera tipicamente e abbastanza rapidamente (in qualche giorno), e ha due caratteristiche importanti:

1. non è dolente;
- 2) ha una consistenza molto dura, palpandolo sembra cartilagineo.

Guarisce nell'arco di un mese, massimo 50 giorni, senza trattamento e senza esiti cicatriziali apprezzabili, al massimo qualche piccola discromia. La **linfoadenopatia regionale** compare di solito dopo una settimana dalla prima comparsa del sifiloma ed è caratterizzata da linfonodi duri, con noduli non dolenti e non confluenti, e persistono per un tempo maggiore rispetto alla scomparsa del sifiloma. Nel periodo secondario si diffondono a tutte le altre stazioni linfonodali. Dipende dalla sede dove c'è il sifiloma, nel maschio compare generalmente nella zona inguinale (sede più tipica) interessando pube e genitali esterni, nella donna può svilupparsi a livello dei genitali esterni (la vagina non viene mai interessata perchè il Treponema non riesce ad attecchire sulla mucosa vaginale caratterizzata da pH acido), anche se la sede più frequente è la portio uterina, dove però non è visibile, non è sintomatico, non è dolente e vengono interessati linfonodi addominali profondi, quindi è indagnosticabile senza una adeguata visita ginecologica (con colposcopia): ciò rappresenta un problema serio, soprattutto nel caso di prostitute che, avendo molti partner, hanno una capacità di contagio molto rilevante. Possono essere colpite altre sedi, come le zone perianali, l'ano, il cavo orale (dove la manifestazione assomiglia molto ad un'afte ma, a differenza di questa, non è assolutamente dolente e risulta dura alla palpazione, e ciò deve fare emergere un elemento di sospetto). Nel periodo secondario questa linfoadenopatia si estende anche a tutte le altre stazioni linfonodali.

Quando il sifiloma va in remissione può svilupparsi la **SIFILIDE SECONDARIA**, caratterizzata da manifestazioni cutanee che possono essere:

-manifestazioni eritematose, con sviluppo della *roseola sifilidica*, ovvero delle macule di colorito rosa pesca leggermente evidente, asintomatiche (talvolta il paziente non si accorge nemmeno di averle), che rimangono qualche settimana;

-manifestazioni infiltrative, cioè le *papule* con aspetto caratteristico, che possono essere anche ben diffuse, asintomatiche (no prurito, no fastidio); talvolta possono assomigliare a punture d'insetto, ma anche in questo caso sono asintomatiche (e ciò permette la diagnosi differenziale). Nelle zone palmo-plantari possono avere un aspetto particolare, con l'orletto desquamativo esterno (chiamato anche collaretto di Bielt): è caratteristico nelle zone delle piante delle mani e dei piedi. Possono avere un aspetto lichenoidale, possono assomigliare a patologie come un Lichen ruber planus, in questi casi la diagnosi differenziale non è facile. Possono assomigliare anche alla pitiriasi rosea. Però quando avete queste papule in questa sede palmo plantari? tale aspetto e tale localizzazione deve indurre un forte sospetto di sifilide. Possono interessare le mucose con fenomeni erosivi: da ricordare che anche in questa fase, così come nella sifilide primaria, le lesioni sono contagiose in quanto contengono Treponemi, seppur in numero minore rispetto al sifiloma.

-manifestazioni discromiche, che possono comparire spontaneamente, in seguito alla remissione delle papule, o per alterazioni del cuoio capelluto, come nel caso dell'alopecia. L'alopecia può essere diffusa (telogen effluvium), oppure una patchy alopecia (a macchie), o ancora il cosiddetto Fournier's sign, che è una diradazione del terzo esterno del sopracciglio.

In soggetti immunodepressi o con Hiv possiamo avere manifestazioni molto più atipiche, con aspetti desquamativi, ulcerativi, il tutto in base alla condizione immunitaria del soggetto.

A livello extracutaneo vi può essere una manifestazione di tipo generale, con malessere, insonnia, febbre, artralgia, oligo-artriti (non molto frequente), oppure linfadenopatia generalizzata (tipicamente riscontrabile) con linfonodi mobili, piccoli, non dolenti, localizzati in tutte le sedi linfonodali (anche e soprattutto in sedi non interessate da altre patologie).

Nella **FASE TERZIARIA** (latente) la patologia è caratterizzata da un processo granulomatoso che si esprime a livello cutaneo con due tipi di lesioni: le lesioni nodulari, che sono dei tubercoli, o le gomme, che, a differenza dei tubercoli, si liquefano al centro e fanno uscire un materiale gommoso, filamentoso, legato alla necrosi interna. Danno esiti cicatriziali. Le lesioni granulomatose si possono avere non solo a livello della cute e delle mucose, ma anche a livello delle ossa, del sistema cardiovascolare (lesioni aneurismatiche a livello dell'aorta, dell'arteria renale,...), del sistema nervoso centrale (demenza, alterazioni del sistema nervoso periferico e dunque anche paralisi). Vi sono poi dei quadri clinici di sifilide terziaria che ormai nelle nostre zone sono casi eccezionali da individuare (foto ormai datate), con coinvolgimento delle cartilagini e dei tessuti molli e con fenomeni ulcerativi.

Quando la sifilide viene acquisita durante la vita fetale (**SIFILIDE CONGENITA**) può comportare gravissime malformazioni del feto che portano all'aborto o alla morte alla nascita, o nel caso di sopravvivenza possono dare manifestazioni cutanee di sifilide congenita precoce (che si evidenziano già alla nascita), o anche manifestazioni più tardive (qualche anno). La **forma precoce** dà una manifestazione cutanea che poi generalmente scompare. Alla nascita possono esserci manifestazioni di scollamento diffuso, una coriza sifilidica (ovvero un'infiammazione delle mucose nasali), una linfoadenopatia diffusa, alterazioni a livello soprattutto di fegato e ossa, corioretinite (alterazioni dell'occhio, elemento abbastanza frequente). Nella **forma tardiva** invece si hanno alterazioni nell'accrescimento sia fisico che psichico, con deficit intellettivi importanti o problemi di sviluppo degli organi. Due segni caratteristici delle forme congenite tardive sono: le incisure semilunari degli incisivi (di Hutchinson), e il naso a sella, legato proprio all'alterata crescita della cartilagine, associato a bozze frontali caratteristiche, un viso inespressivo legato a deficit mentale/intellettivo. Ovviamente questi casi sono ormai molto rari per il fatto che vengono diagnosticati e trattati molto precocemente grazie agli esami sierologici effettuati durante la gravidanza e alla nascita, tuttavia può capitare nel caso di immigrati che non si sottopongono a alcun controllo fino al momento del parto.

La **DIAGNOSI** si fa guardando la storia clinica e l'evidenziazione clinica. Dunque, si fa riferimento alla comparsa del **sifiloma**, e per avere un elemento di sicurezza nei casi dubbi si può attuare la **ricerca diretta del Treponema pallidum con esame microscopico**, che richiede microscopio in campo scuro e che utilizza una luce esposta con direzione tangenziale, evidenziando i Treponemi come filamenti chiari. L'**istologia** viene fatta molto raramente, soprattutto nei casi di sifilide terziaria o nei casi dubbi, quando cioè ci sono pazienti immunodepressi, con Hiv, in cui la sierologia può essere dubbia in quanto legata alla produzione di anticorpi. La **sierologia** è un elemento fondamentale che però diventa utilizzabile e attendibile dopo 1-3 settimane dalla comparsa del sifiloma, prima di questo lasso temporale, infatti, non vi è una produzione di anticorpi tale da essere evidenziata, con i test sierologici che dunque risulterebbero dei falsi negativi. Durante le fasi secondaria e terziaria, invece, la sierologia è sicuramente positiva. Gli esami sierologici per la sifilide si distinguono in due gruppi: i **TEST TREPONEMICI**, che sono più specifici e vanno ad agire contro antigeni specifici del Treponema pallidum o di altre specie treponemiche (nel caso di malattie dovute ad altri tipi di Treponemi che non causano sifilide), e i **TEST NON TREPONEMICI**, che vanno a rilevare antigeni lipidici, ovvero la cardioplipina. La cardioplipina è presente nel Treponema, e dunque viene individuata, ma può essere presente anche in altri contesti, come il lupus eritematoso sistemico (quindi trovare positivo il test alla cardioplipina, ma negativo quello treponemico, può fare sospettare una patologia autoimmunitaria come il lupus). I test che vengono utilizzati attualmente sono: un **test immunoenzimatico ELISA** che va a ricercare sia le IgG che le IgM della sifilide, e dà un valore positivo o negativo; se questo risulta positivo, vengono eseguiti a cascata i test **VDRL** (= test contro l'antigene cardioplipina) e **TPHA** (=test contro antigeni treponemici). Questi test vanno fatti entrambi perchè danno informazioni diverse: il test VDRL è molto sensibile, è uno dei primi che si positivizza, è uno dei primi che si rialza in seguito a una re-infezione, ed è anche il primo che si abbassa dopo la terapia, quindi è un indice importante sia in senso diagnostico sia per la valutazione terapeutica, però **NON** è specifico per la sifilide; il test TPHA è invece specifico, meno sensibile del test VDRL, che resta positivo per un tempo molto prolungato anche dopo la terapia. Entrambi i test vanno considerati in senso quantitativo, cioè devono dare una titolazione (dire che il test è positivo o negativo non basta). Esempio: se ho un paziente con test ELISA positivo, test VDRL positivo ma non troppo, e test TPHA con valori elevati, tutto ciò è indice inequivocabile di sifilide latente, non curata precedentemente e che di conseguenza va trattata. Se invece ho test ELISA positivo, test VDRL negativo, e test TPHA positivo ma a basso titolo, ciò generalmente si verifica in caso di cicatrice sierologica, ovvero un paziente che magari ha avuto la sifilide molto tempo prima (anche 30 anni), ha fatto una terapia, ed è rimasta questa cicatrice sierologica, cioè è guarito e non ha alcuna patologia in atto, ma è un elemento cicatriziale. Quindi abbiamo molte combinazioni di positività. Nelle forme molto precoci possiamo avere positività anche sulle IgM, che vanno ricercate in casi molto particolari (non si fanno di routine), e nei casi dubbi specialmente iniziali.

La **TERAPIA** della sifilide si basa principalmente sulla *penicillina benzatinnica* (di tipo G). Il trattamento iniziale su una sifilide primaria o secondaria recente si basa su due fiale di penicillina (1.200.000 unità) da fare intramuscolo in una singola dose. Nelle forme secondarie o comunque più tardive il trattamento di scelta è quello di somministrare la stessa quantità suddivisa in tre volte. La differenza del trattamento è in relazione alla velocità di replicazione del Treponema nella varie fasi, in quanto la penicillina

uccide il batterio solo quando questo è in fase replicativa, pertanto è necessario garantire un dosaggio ottimale nei tessuti per tutto il periodo in cui il *Treponema* si replica: nella fase iniziale il *Treponema* si replica molto velocemente e il dosaggio elevato del farmaco fa sì che i batteri vengano completamente eliminati, nella fase tardiva, invece, la crescita e il tasso di riproduzione del *Treponema* sono molto rallentati, pertanto sono necessarie tre settimane di dosaggio ottimale in circolo per riuscire ad ottenere lo stesso effetto. La *penicillina benzatinnica* è sempre la prima scelta; qualora vi siano problemi importanti legati alla sua assunzione, si possono utilizzare la *doxiciclina* o altre *pentacicline*, e in misura minore *l'azitromicina* e il *ceftriaxone*, che però hanno dimostrato una minor efficacia nel controllo e nel trattamento rispetto alla penicillina. Una volta in gravidanza si utilizzava anche *l'eritromicina*, ma si è visto che non è efficace, quindi in gravidanza la penicillina resta il trattamento di prima scelta. Nei casi di allergia viene comunque somministrata penicillina in ambito ospedaliero, dunque sotto controllo, attraverso un processo di desensibilizzazione per la penicillina stessa che prevede dosaggi piccoli e progressivamente crescenti del farmaco in modo tale da creare assuefazione. Le forme più particolari di sifilide, come la neuro-sifilide o sifilide di interessamento oculare, si utilizzano dei trattamenti per un periodo più lungo, oppure si usano farmaci come la procaina-penicillina o la penicillina G acquosa per via endovenosa, che richiedono comunque tempistiche lunghe.

Nella sifilide primaria e soprattutto nella secondaria il trattamento può indurre la distruzione massiva dei *Treponemi* e una reazione generale da parte dell'organismo, che si manifesta con febbre, mal di testa, aggravamento delle manifestazioni mucocutanee, il tutto causato dalla liberazione degli antigeni. Questa reazione non è di per sé pericolosa e di solito viene prevenuta o con la riduzione della dose antibiotica, nel senso che si sostituiscono le iniezioni di penicillina con un trattamento orale dello stesso farmaco, o in alternativa si associa il paracetamolo o addirittura il cortisone per un paio di giorni prima della somministrazione della terapia antibiotica.

La prova che il trattamento sia stato efficace si ha con il dosaggio della VDRL: una riduzione di quattro volte il valore iniziale nell'arco di tre mesi indica una guarigione sierologica (la guarigione clinica si osserva con il miglioramento delle condizioni cutanee, qualora siano presenti). Anche il valore del test TPHA si riduce, ma molto più lentamente, pertanto risulta essere positivo anche per tutta la vita, abbassandosi gradualmente, senza azzerarsi mai.

Domanda: Dunque si può avere diagnosi di sifilide senza che vi siano sintomi evidenti?

Risposta: Certo, è possibile avere una sifilide solamente sierologica. In realtà anche in questi casi vi è stata una manifestazione primaria ed eventualmente anche secondaria, tali fasi sono decorse in modo tale da non essere diagnosticate e trattate in modo corretto, in seguito tale sifilide è diventata latente, quindi si mantiene in senso sierologico, ma i *Treponemi* ci sono ancora nell'organismo, l'infezione è ancora in atto e deve essere trattata. Un motivo facile per cui ci può essere una sifilide "decapitata", cioè senza la manifestazione secondaria, è il trattamento con antibiotici locali di un sifiloma: con un antibiotico topico il sifiloma magari regredisce prima, non si innesca la fase secondaria e si passa direttamente alla fase sierologica. Un'altra spiegazione è che ci sia un miglioramento del quadro clinico della fase secondaria in seguito ad una terapia antibiotica per altri motivi, che sia comunque di durata sufficiente ad aiutare (?? *non capisco bene*) la sifilide: per esempio, qualche giorno di amoxicillina può interrompere completamente la fase secondaria, quindi dare un miglioramento senza fornire però un trattamento radicale.

Una volta la sierologia della sifilide era obbligatoria in tutti i ricoveri ospedalieri, soprattutto in senso chirurgico. Adesso si è persa un po' questa abitudine, ma un tempo si trovavano molti sifilidi sierologiche ignote, e il fatto che ora non si riscontrino più casi così numerosi non vuol dire che non vi siano più effettivamente, semplicemente non vengono più testate come un tempo.

URETRITI

Le uretriti sono infiammazioni del canale uretrale, e sono di due tipi: di tipo infettivo e di tipo non infettivo (cause chimiche, fisiche, da catetere, metaboliche, allergie..).

Le uretriti di **tipo infettivo** sono distinte in due gruppi:

- quelle di **tipo gonococcico**, chiamate volgarmente "scolo", caratterizzate da un'abbondante secrezione muco-purulenta di colore giallo-verdastra e da una sintomatologia molto marcata. Si evidenziano facilmente su uno striscio come diplococchi a chicco di caffè all'interno di polimorfonucleati. L'uretrite gonococcica ha un'incubazione molto breve (due-tre giorni dal rapporto a rischio), un esordio acuto, una disuria importante, un bruciore rilevante, una secrezione purulenta molto abbondante. I casi asintomatici sono rarissimi, dunque tali caratteristiche la rendono facilmente diagnosticabile e curabile.

- quelle di **tipo non-gonococcico**: causate soprattutto dalla *Clamidia* e dal *Micoplasma*, e da altri microrganismi. Queste infezioni hanno un quadro clinico molto più sfumato. Ha un tempo di incubazione variabile (anche più di 14-15 giorni) e una sintomatologia di solito non particolarmente importante ed eclatante, in alcuni casi è addirittura asintomatica. La secrezione è sierosa o leggermente mucoide, con disuria e fastidio molto modesto. Dunque un'uretrite da *Clamidia*, per esempio, può essere facilmente non diagnosticata, e questo può creare due grandi problemi successivamente: 1) lo sviluppo di artriti siero-negative, ovvero un quadro infiammatorio a livello di altre zone dell'organismo; 2) nella donna può portare allo sviluppo di una malattia infiammatoria pelvica con chiusura delle tube e sterilità: infatti le uretriti da *Clamidia* sono una delle principali cause di infertilità.

ENTOMODERMATOSI

Le entomodermatosi sono un gruppo di malattie cutanee causate da artropodi di diverse specie (ragni, insetti...). Si distinguono in entomodermatosi legate ad organismi che sono in grado di parassitare l'ospite, e entomodermatosi legate al contatto con l'insetto in seguito ad un suo meccanismo di difesa (per esempio: un tentacolo, una puntura di vespa, puntura di scorpione...).

Le più importanti sono la SCABBIA e la PEDICULOSI.

Per quanto riguarda la **SCABBIA**, ve ne è sia una che colpisce l'uomo sia una che colpisce l'animale. L'acaro del cane, per esempio, può colpire l'uomo ma non è in grado di riprodursi sulla cute umana. La scabbia non è tutt'ora scomparsa, e non è solo legata all'elemento igienico, tanto che è molto frequente in ambienti protetti e chiusi, come gli ospedali o le case di cura. E' una patologia molto contagiosa, soprattutto nei casi non diagnosticati. Due elementi che inducono un sospetto molto fondato di scabbia sono il prurito notturno e le lesioni genitali (soprattutto nel maschio).

Per quanto riguarda la **PEDICULOSI**, nelle scuole, e in particolare negli asili ed elementari, i pidocchi sono diffusissimi. E' importante che il trattamento venga effettuato da tutti i soggetti infestati (ad esempio, tutti i bambini di una classe, non solo una parte); inoltre per il trattamento bisogna usare sempre agenti che agiscono sia sull'insetto adulto che sulle uova: per esempio, uno shampoo specifico agisce solo sull'insetto adulto e sulle ninfe, ma non sulle uova perchè non ha tempo sufficiente per ucciderle, pertanto vanno utilizzati preparati in gel o schiume, che hanno una persistenza di 20-30 minuti.

IMPORTANTISSIMO: sia nella scabbia che nelle pediculosi, ripetere il trattamento a distanza di una settimana, in quanto nella prima settimana da quando è avvenuta la deposizione delle uova il sistema nervoso del parassita non si è sviluppato, e tutti i trattamenti e gli insetticidi non funzionano. Il trattamento viene ripetuto dopo una settimana perchè così facendo si uccidono le uova che si sono evolute e le ninfe che si sono schiuse.

Lezione di Dermatologia del 18/11/2013 (1)

Sbobinatore: Leonardo Lorenzetti

Revisore: Giorgia Be

DERMATOLOGIA del 18/11/2013

MELANOMA

Negli ultimi vent'anni sono aumentate le diagnosi precoci, ma tuttora vediamo melanomi in fase molto avanzata, che quindi sono stati trascurati dal paziente stesso e qualche volta sottovalutati anche dai medici. Il melanoma è uno dei tumori più aggressivi che ci siano; una volta che ha dato metastasi le possibilità terapeutiche sono molto scarse, con scarse risposte. D'altra parte è uno dei tumori che consente maggiormente, e in maniera anche facile, una diagnosi precoce, ma questo è relativo alla conoscenza che si ha e alla capacità di cogliere i segni iniziali di questa patologia.

Il melanoma deriva da melanociti della cute, delle mucose, e più frequentemente dai melanociti che costituiscono i nevi; quindi non sempre deriva da un neo preesistente, molto spesso il melanoma compare su cute o mucose completamente sane. Raramente può originare da melanociti che si trovano in sedi extracutanee, tra questi gli occhi, le mucose interne, le meningi, il mesentero.

- Nel più del 90% il melanoma è **cutaneo**,
- nel 5% è di origine **oculare**, soprattutto uveale,
- in meno del 2% è di origine **mucosale**,
- in circa il 2% è di **origine primaria sconosciuta**, nel senso che noi evidenziamo delle metastasi di melanoma a livello linfonodale, a livello degli organi interni ecc, ma non si riesce ad individuare la sede di partenza; essa potrebbe essere nelle mucose interne come quelle dell'apparato digerente, o anche a livello cerebrale, e anche una lesione piccola, inferiore ad un centimetro, può dare metastasi e andare magari in regressione, risultando difficilmente individuabile.

A livello oculare il melanoma viene di solito diagnosticato in seguito ad una visita di controllo, come un esame del fundus, visibile come una componente di una macchia scura, o più raramente per gli effetti sulla visione che può dare; quindi quando la crescita è marcata può essere caratterizzata da disturbi visivi o più spesso dal distacco della retina.

A livello delle mucose, se il melanoma si situa a livello delle mucose visibili può essere visto e valutato attraverso la valutazione dentistica, stomatologica, ginecologica, o attraverso l'auto osservazione del paziente se sono zone molto visibili. A livello ginecologico il melanoma può essere più frequente nelle donne di tarda età, che spesso non si fanno neanche più controllare dal ginecologo, e in quel caso può avere anche una prognosi molto negativa perché tende ad avere una crescita nodulare, aggressiva. Il melanoma è un tumore tipico della razza caucasica. Il rapporto maschi e femmine solitamente è abbastanza univoco. Si tende ad avere una prevalenza di maschi nelle zone ad alta incidenza, e leggermente superiore di femmine nelle zone a bassa incidenza. L'età colpita maggiormente è quella fra i 30 e i 70 anni, con un picco nei 55 anni; è molto raro prima della pubertà. Rappresenta circa il 3% di tutti i tumori maligni, con un'incidenza in progressivo aumento, del 3-8% per anno. È altamente aggressivo e presenta un'elevata mortalità in relazione allo stadio clinico e a quanto si approfondisce a livello del derma. L'epidemiologia del

melanoma è molto variabile nei vari continenti. In Australia c'è un'incidenza elevatissima perché è un continente abitato principalmente da popolazioni di pelle chiara, di origine soprattutto inglese, irlandese ecc, che sono migrate in una zona ad alta esposizione solare. Questo fattore è particolarmente rilevante soprattutto durante l'infanzia e la pubertà; infatti si è visto che chi è nato in Australia ha un'elevatissima probabilità di sviluppare il melanoma, mentre chi vi è emigrato dopo la pubertà mantiene il livello di rischio della zona di origine. Quindi soprattutto le scottature e le esposizioni solari intense in età infantile e adolescenziale comportano un maggior rischio di sviluppo di melanoma, è un dato epidemiologico dimostrato. In Australia il melanoma è un problema importante e molto sentito: i bambini vanno al mare vestiti, e con tessuti ad alto indice di protezione solare. Vi sono poi alcune zone, tra cui l'Italia, che non sono tra quelle a maggiore incidenza, ed altre come il Giappone dove il melanoma è molto raro. I soggetti di cute scura, i neri e gli asiatici, tendono ad avere una incidenza di melanoma molto più ridotta. L'incidenza del melanoma è andata marcatamente aumentando nell'ultimo trentennio, sia in Europa sia in Australia, con scale di 50 ogni 100000 persone e da noi intorno ai 10-12 ogni 100000. Negli USA si è calcolato che se nel 1935 il rischio di sviluppare un melanoma nella vita di una persona era di uno ogni 1500 nati, nel 2002 esso è diventato di uno ogni 68 nati, quindi una differenza importante. In Europa nei decenni siamo passati da 8-9 casi ogni 100000, a 14-15 ogni 100000. La mortalità invece si è mantenuta stabile, perché sono aumentate le diagnosi soprattutto di melanomi sottili, con prognosi buona, ma il numero di melanomi spessi non è andato diminuendo. Nella maggior parte dei casi il melanoma ha un andamento lento e consente facilmente una diagnosi precoce, ma in altre forme, per esempio quelle nodulari, la diagnosi è molto difficile perché la crescita è molto rapida, consentendo pochi margini di tempo per agire terapeuticamente. Il melanoma è più frequente nell'età avanzata, però nei soggetti giovani, nella fascia di età 0 - 44 anni, rappresenta comunque il quarto tumore più frequentemente diagnosticato, perché in generale i tumori in quella fascia d'età sono meno frequenti. Quali sono i fattori di rischio? Conoscerli di consente di fare campagne di screening mirato e di tenere sotto controllo i pazienti con rischio maggiore.

- La componente genetica è sicuramente importante, anche se diventa realmente critica quando abbiamo più di tre parenti stretti affetti nella stessa famiglia: allora il rischio relativo aumenta tra le 30 e le 70 volte;
- quando c'è un solo caso in famiglia il rischio aumenta solo di 3 volte.
- la presenza di tanti nei, e di nei clinicamente atipici grandi, irregolari, asimmetrici.
- chi ha già avuto un melanoma è più a rischio di svilupparne un secondo
- La presenza di tumori cutanei non melanomatosi, perché sono anche questi legati alla fotoesposizione
- I trattamenti immunosoppressivi in soggetti trapiantati, e l'HIV
- Avere una cute chiara

Il melanoma parte solitamente da una propria storia clinica: può esserci un nevo displastico, che presenta alterazioni citologiche importanti, e che evolve verso una componente neoplastica franca. C'è una prima fase di crescita radiale, all'interno dell'epidermide, e successivamente si approfonda anche nel derma assumendo una componente invasiva caratterizzata da crescita verticale, cioè che cresce in spessore e va in profondità. Il passo successivo è la capacità di dare metastasi in linfonodi e organi interni. La fase di crescita radiale si associa ad un tumore che può essere in situ o leggermente invasivo; la fase di crescita verticale invece è associata ad un approfondamento e quindi ad un maggiore rischio di metastasi. I tipi clinici istopatologici si distinguono in tre forme:

- **Lentigo maligna** È una forma tipica del soggetto anziano, delle zone cronicamente fotoesposte come il viso, ha un tempo di crescita molto lento, necessita di molti anni prima di dare una componente invasiva.
- **Melanoma a diffusione superficiale** La forma di tipo superficiale (in situ) ha un tempo di crescita anch'esso abbastanza lento, diversi mesi o anni, e poi anche in questo caso si passa da una fase radiale ad una fase verticale. È particolarmente frequente;
- **Melanoma nodulare** La forma nodulare non presenta la forma in situ, perché per definizione è invasivo da subito, ed è quello più pericoloso perché presenta dei tempi di crescita molto rapidi, nell'arco di mesi; quindi la diagnosi precoce è quasi impossibile. Dal 15 al 20% delle forme nodulari insorgono tra i 30 e i 50 anni in qualunque distretto corporeo.

I primi due tipi presentano sempre una fase iniziale in situ, confinata all'epidermide, che vi ricordo non ha vasi linfatici né ematici e quindi non ha la possibilità di dare metastasi, dunque possono avere un'ottima prognosi in questa fase se riconosciuti in tempo. La lentigo maligna si può presentare con una pigmentazione che cresce molto lentamente, tanto che il paziente si abitua a vederla, poi compaiono delle zone più scure, irregolari e disomogenee, e negli stadi più avanzati queste diventano palpabili e presentano un elemento di invasività.

La forma a diffusione superficiale, che rappresenta la maggioranza dei melanomi, colpisce soggetti di età intermedia, spesso il dorso con simile incidenza per entrambi i sessi, e agli arti inferiori nelle donne, anche se può colpire potenzialmente qualsiasi sede. Le sue dimensioni sono piccole, a differenza di un nevo il melanoma presenta confini più netti e spesso ha una componente più scura, irregolare, è marcatamente nero e ha margini irregolari e sfrangiati, fino a lesioni più franche con proprio degli aspetti di irregolarità evidenti, con crescita verticale e la comparsa di noduli sul melanoma a diffusione superficiale.

Nella forma nodulare ex novo non si osserva una fase di crescita radiale, la lesione è già nodulare di per sé. Queste lesioni compaiono nell'arco di pochi mesi. Spesso possono essere anche ipo- o a-melanotiche, cioè non presentare pigmentazione: in questi casi, che comunque sono una rarità, la diagnosi è ancora più difficile, perché possono essere confusi con molte cose, tra cui le verruche, per cui attenzione alle verruche atipiche. In alcuni casi sono presenti anche solo degli "sbaffi" pigmentati in periferia che ci consentono di sospettare una diagnosi di melanoma.

Talvolta un melanoma in fase molto avanzata può andare incontro a regressione; questa regressione può essere anche estesa fino a far scomparire il melanoma, ma non è un segno positivo! Se ne va quando la sua componente invasiva si è estesa molto e il grado di infiltrazione è già importante, e le cellule hanno esaurito le capacità nutrizionali in un punto, o in risposta alle difese immunitarie dell'ospite. Solitamente quando va in regressione ha già dato metastasi in circolo.

Nell'aspetto istologico la forma superficiale presenta melanociti che risalgono verso l'alto rispetto alla loro normale localizzazione in sede basale. Si tratta di una forma atipica (fa vedere un'immagine, ndr) perché i melanociti sono presenti normalmente solo alla giunzione dermoepidermica, ma poi possono infiltrare il derma. La forma nodulare istologicamente è caratterizzata da masse di melanociti che sono molto più atipici, quindi presentano una maggiore indifferenziazione. **Stadiazione del melanoma** Tutti i tumori alla diagnosi vanno sottoposti a stadiazione: è un elemento molto importante per decidere il trattamento e per valutare la prognosi. Si fa con la classificazione TNM. Un elemento importante della stadiazione T è il passaggio tra lo stadio T1a e gli stadi superiori: T1a significa che abbiamo a che fare con un melanoma che ha uno spessore (definito anche come indice di Breslow) inferiore o uguale ad un millimetro, e che non presenta ulcerazione o mitosi; in questi casi si fa un allargamento e un minimo di stadiazione, ma non altri accertamenti perché la prognosi è molto buona. Quando il melanoma è sopra il millimetro, oppure sotto questo indice ma ulcerato e con mitosi, lo stadio e la prognosi sono peggiori, ed entrambi diventano progressivamente peggiori man mano che esso si approfonda: le successive fasi sono tra 1 e 2 millimetri, fra 2 e 4, e sopra i 4. Dallo stadio T1b in su si adopera la tecnica del linfonodo sentinella, cioè si va a marcare con un colorante un linfonodo per cercare se i linfonodi regionali drenanti sono interessati anche da micrometastasi. Se il linfonodo sentinella è positivo anche solo a micrometastasi, si passa ad uno stadio 3 con interessamento dei linfonodi regionali, e si deve procedere ad uno "svuotamento linfonodale" (asportazione totale dei linfonodi regionali). Se a livello della stadiazione o successivamente si evidenziano metastasi a distanza, allora il melanoma passa ad uno stadio 4, e il paziente subisce anche dei trattamenti chemioterapici, o anche trattamenti adiuvanti e sperimentali. Negli stadi 1, 2, e 3, finché il melanoma è limitato ai linfonodi, non sono utilizzata la chemioterapia, ma trattamenti adiuvanti come l'interferon o interventi chirurgici. Nel caso di metastasi generali, viene distinto se sono a livello cutaneo, sottocutaneo o linfonodale, metastasi polmonari, o in altri organi, e anche se è presente una LDH (lattato deidrogenasi) elevata; l'LDH non è un marcatore specifico per il melanoma ma è un indicatore dell'attività di replicazione cellulare; il trovare una metastasi con LDH elevato si associa ad una prognosi negativa. Le metastasi del melanoma possono essere a livello regionale, cioè peri-cicatrizziale, a livello cutaneo a distanza, a livello dei linfonodi, a livello interno in polmoni, fegato, milza, cervello, ossa... Sempre con scarsa capacità di risposta. Quando abbiamo una lesione sospetta di melanoma cosa bisogna fare? Il sospetto clinico deve essere confermato dall'istologia, quindi se io vedo una lesione iperpigmentata, un nevo atipico sospetto, questo va per sicurezza tolto. Si procede all'asportazione completa, di solito con 2 o 3 mm di margine, bisogna cercare di limitare gli interventi di chirurgia plastica perché questo potrebbe alterare l'eventuale esame del linfonodo sentinella, quindi meglio una cicatrice lineare. Una biopsia incisionale, quindi l'asportazione solo di una parte della lesione, è consentita solo in casi molto particolari: una lesione molto ampia, dove un'asportazione completa avrebbe delle caratteristiche molto lesive o di difficile esito estetico, come nel caso di una lentigo maligna molto estesa al viso, o una lesione ad un dito, perché in caso di positività al melanoma comporta l'amputazione del dito. Una volta asportato e confermata la malignità, si deve fare un allargamento chirurgico, per evitare la possibilità di una recidiva nelle prossimità della cicatrice a causa di microsatellitosi; se è in situ basta un allargamento di mezzo cm per lato, se è inferiore ai 2mm basta 1cm, se è uguale o superiore a 2mm di spessore di Breslow si tengono 2cm. Un tempo si facevano anche allargamenti più ampi, ma si è dimostrato che non cambiavano la sopravvivenza del paziente, e non mostravano un adeguato rapporto rischio-beneficio.

Il linfonodo sentinella, che è una tecnica usata anche nel carcinoma della mammella, consiste nell'iniettare nella zona di asportazione del melanoma una sostanza marcata radioattivamente e nell'eseguire una scintigrafia per vedere qual è il linfonodo drenante, cioè quello che si positivizza per primo. Se il carcinoma è agli arti sarà per forza un linfonodo inguinale o ascellare, se è sul tronco può avere una positività inguinale o ascellare, o entrambi, quindi può essere necessario un doppio intervento. Si asporta chirurgicamente il linfonodo marcato, e si utilizza anche in sede operatoria una sonda che ci consente di vedere quale linfonodo ha captato di più. Si studia istologicamente il linfonodo asportato: se è negativo non si fa altro, se è positivo si fa lo svuotamento linfonodale e si analizzano tutti gli altri linfonodi. Una volta stadiato e trattato il paziente, se questo non ha lesioni metastatiche in atto, viene seguito in follow-up, perché successive metastasi possono comparire anche dopo molti anni dalla prima diagnosi. Il periodo più critico, per cui da un punto di vista di follow-up si segue meglio il paziente, sono i primi 5 anni però sono descritte metastasi anche successive (anche 10-30 anni), per cui una visita a periodi fissati deve essere seguita dal paziente per tutta la vita, ricordando che avendo già avuto un melanoma egli è a rischio di svilupparne un secondo. Anche nel caso di melanoma multiplo, i melanomi successivi hanno sempre uno spessore più limitato. Il paziente va seguito valutando se compaiono disturbi generali, se compaiono nuove lesioni di tipo metastatico o di tipo nevico; per quanto riguarda nuove lesioni nevice il paziente deve essere seguito anche con delle metodiche che possono essere di tipo fotografico o la videodermatoscopia, dove possiamo marcare i nei e seguirli nel tempo, specie se il paziente ne presenta in grande quantità. La diagnosi differenziale di melanoma si pone con: - Nevi melanocitari ad alto rischio, che possono essere dei precursori del melanoma; - Nevi melanocitari a basso rischio; - Altre lesioni pigmentate non melanocitarie, che dunque non hanno possibilità di trasformarsi in melanoma, ma che possono assomigliargli, tra queste le dermatiti seborroiche, lesioni vascolari come gli angiomi, iperpigmentazioni. I nei melanocitari ad alto rischio sono i nei atipici, cioè dicromici e polimorfi; i nei istologicamente displastici, che si differenziano in sporadici o familiari; i nei congeniti specialmente di grandi dimensioni (>20cm); e l'elevato numero di nei (più di cinquanta nei >2mm). Per la diagnosi precoce in questi casi sono importanti soprattutto: l'elemento educativo, il sapere individuare i soggetti con lesioni ad alto rischio, il criterio dell'ABCDE, e in caso di lesioni dubbie una valutazione specialistica e il follow up. L'ABCDE è un criterio semplice che ci permette di identificare le lesioni più irregolari e quindi a rischio: A = **asimmetria**, quando una metà della lesione

è diversa dall'altra; B = **bordi**, che sono irregolari, frastagliati e netti; C = **colore**, che nel melanoma è nero o multicolore (tre o più colori); D = **diametro**, considerato solo se superiore ai 6mm, non perché il melanoma non possa comparire con una lesione più piccola (come è logico per un melanoma nuovo), ma in relazione al fatto che il nevo melanocitario comune acquisito tende ad essere inferiore ai 6mm, ed è dunque discriminante. E= **evoluzione**. Un nevo certamente cresce con la crescita per esempio in un bambino, si modifica con la gravidanza o dopo una fotoesposizione, ma anche un neo di nuova insorgenza raggiunge la sua dimensione velocemente, in qualche mese e poi si ferma. Un tumore o un nevo displastico invece continuano a crescere con un ordine del raddoppio in 6-8 mesi, e/o con una modifica marcata del suo aspetto. L'altra cosa rilevante è notare qualcosa di nuovo in un punto dove prima non c'era niente, e per questo sono utili due o tre volte l'anno le mappature fotografiche, ormai molto semplici ed efficaci, specialmente in parti meno visibili e frequentemente interessate come il dorso. La **dermatoscopia**, o dermatoscopia in epiluminescenza, è una tecnica non invasiva, usata da più di vent'anni, che altro non è se non l'utilizzo di un dermatoscopio manuale che permette un ingrandimento di circa 15-20 volte. Apparecchiature elettroniche per la mappatura fotografica ci danno la possibilità di un ulteriore ingrandimento, anche se questo ci dà in realtà solo un beneficio parziale: esse diventano utili soprattutto per la capacità di archiviare immagini in soggetti con molti nei atipici, dove sarebbe sconveniente asportarli tutti, e dunque si preferisce attuare un controllo maggiore. È invece molto remota la possibilità che un nevo comune abbia una trasformazione, dunque non ha senso tenerlo in osservazione stretta, basta la normale documentazione fotografica. La dermatoscopia ad epiluminescenza va a valutare una lesione applicando solitamente una goccia di acqua distillata o di olio, che toglie il riflesso superficiale e consente di vedere le sue caratteristiche sottostanti; posso quindi valutare quelle caratteristiche strutturali che mi indirizzano verso una lesione melanocitaria, e in base alle sue caratteristiche di bordi colori ecc mi oriento verso una forma sospetta, maligna o francamente maligna, o verso una forma non melanocitaria, da non asportare. La dermatoscopia aumentano moltissimo le caratteristiche visibili di irregolarità dal punto di vista visivo. Un nevo giunzionale si presenta come un reticolo melanocitario, perché i melanociti si trovano alla giunzione dermoepidermica; un nevo dermico si presenta invece con degli aspetti globosi, perché i melanociti sono più profondi; sono entrambe lesioni benigne. Altra lesione benigna che può essere distinguibile è la cheratosi seborroica, legata principalmente all'invecchiamento della cute, è una lesione epiteliale e non melanocitaria, con significato prettamente estetico; con questo strumento posso evitare asportazioni inutili. Altre lesioni pigmentate che vanno in diagnosi differenziale con il melanoma sono i basaliomi pigmentati, tumori epiteliali ad aggressività locale, che talvolta possono essere pigmentati. Queste lesioni vanno comunque asportate chirurgicamente, ma è diversa la priorità d'urgenza rispetto ad un melanoma, possono aspettare mesi. Altre lesioni che sono facilmente identificabili col dermatoscopio sono gli angiomi o gli emangiomi, dove si vede molto bene la componente ematica color rosso scuro, e posso essere rassicurato circa la diagnosi. Ci sono un numero discreto di varietà di nevi, alcuni hanno delle caratteristiche tali da andare in diagnosi differenziale con il melanoma, mentre altri hanno caratteristiche di benignità assoluta. La **lentigo** è una lesione superficiale che può essere talvolta marcatamente scura, a volte può essere presente in sede di precedenti scottature, o presentare elementi multipli. Il nevo più comune è il **nevo melanocitario acquisito**; si distingue in una **forma comune** se è sotto ai 6mm e simmetrico, e in una **forma atipica** se è sopra ai 6mm. Il nevo acquisito atipico può essere di tre tipi:

-un nevo giunzionale, che si presenta come una macula con i melanociti disposti in nidi alla giunzione dermoepidermica, come un reticolo;

-un nevo composto, che presenta una parte superficiale e una parte dermica, ha un aspetto a uovo fritto, con una parte scura e più rilevata centrale legata alla parte dermica;

-un nevo esclusivamente dermico, profondo e rilevato che può essere verrucoso, può avere peli, può essere talvolta peduncolato: quest'ultima tipologia è la più benigna di nevo, con una rilevanza di tipo estetico.

Quello che noi asportiamo più frequentemente è il nevo composto. Se la componente superficiale e la parte profonda sono distribuite in modo regolare e uniforme ci danno anche un aspetto clinico regolare, se invece sono distribuite in modo disomogeneo, l'aspetto clinico che io vedo, anche con la dermatoscopia, può essere molto irregolare, quindi rientra in diagnosi differenziale col melanoma e lo tolgo; poi l'esame istologico può dare invece un quadro assolutamente benigno: a volte i nevi composti possono avere una irregolarità strutturale, che non comporta problemi in senso di atipie citologiche, ma solo legati alla distribuzione delle cellule. Il nevo clinicamente atipico è un nevo grande, più di 6mm, irregolare, con asimmetria, e quindi va in diagnosi differenziale con il melanoma, soprattutto se è di recente comparsa o si è ingrandito velocemente. Il paziente va sempre ascoltato, quindi se vi dice che un nevo è cambiato, dovete dargli credito, controllando se presenta anche minime irregolarità. I **nevi di Miescher** sono dei nevi tipici del viso dermici, cupoliformi, assolutamente benigni. Può capitare che uno di questi, vista la zona ricca di ghiandole sebacee, si infiammi e dia una follicolite intranevica; si può quindi arrossare anche marcatamente generando preoccupazione nel paziente; bastano in realtà pochi giorni con un antibiotico topico per farlo sfiammare fino alla completa remissione. Altro tipo di nevo unicamente di significato estetico è il **nevo di Unna**, dermico e peduncolato. Possono essere facilmente asportati con un intervento in cui si taglia il peduncolo. Il **nevo congenito** è un nevo presente dalla nascita o comparso nelle prime settimane di vita, viene distinto in tre tipologie: piccoli sotto 1,5cm, medi tra 1,5 e 20cm, grandi sopra ai 20cm. Possono talvolta associarsi, specie in zona lombosacrale o cervicale, alle malformazioni sottostanti: a livello lombosacrale la spina bifida e il mielomeningocele, a livello cervicale le melanocitosi meningeae. Quelli di grandi dimensioni possono presentare un elevato rischio di trasformazione in melanoma; maggiore sopra i 12 anni ma possibile anche in età precoce, quindi le lesioni a rischi nei bambini sono soprattutto i nevi congeniti grandi. Nei nevi giganti come quelli a mutandina da bagno la carica di melanociti è molto importante e quindi la possibilità di trasformazione è rilevante, e quando lo fa parte già dermico, profondo. Se sono lesioni medie o grandi asportabili è consigliabile farlo; spesso non sarà possibile togliere tutto, ma più riduciamo la carica, più abbassiamo la probabilità di trasformazione. Una variante del nevo congenito è il **nevo spilus**, che si presenta come una macchia caffelatte spruzzata da tanti nevi melanocitari comuni acquisiti; può avere aspetti clinici irregolari ma la trasformazione in melanoma è un elemento veramente molto raro. Lesioni che ci creano molti più problemi sono i **nevi di Spitz e di Reed**, che sono nevi a cellule fideate che possono comparire nei bambini (specialmente il nevo di Spitz) ed avere una crescita anche rapida, tanto che possono simulare il melanoma, e in questo caso viene asportato. Melanoma benigno giovanile era la sua prima descrizione, perché istologicamente può presentare caratteristiche simili al melanoma, ma avere poi un'evoluzione benigna. Il problema è che di solito presentano un aspetto istopatologico abbastanza regolare, altre volte è disomogeneo per colpa della

velocità di crescita, assomigliando molto al melanoma, venendo così definito tumore di Spitz o nevo di Spitz marcatamente atipico. Questi casi ci creano problemi di trattamento e sorveglianza; l'età è un buon discriminante: se compaiono in bambini solitamente sono lesioni benigne, quindi si è più conservativi, se la lesione compare in un soggetto giovane-adulto indica un approccio più aggressivo, trattandolo come se fosse un melanoma. Lesione simile ma pigmentata, a differenza del nevo di Spitz che tende solitamente ad essere roseo, è il nevo di Reed, marcatamente scuro e a crescita rapida. Tende a presentare delle caratteristiche dermatoscopiche tipiche, con aspetto a stella che scoppia, con pseudopodi distribuiti in senso regolare e uniforme, che nel bambino solitamente ci consentono di etichettarlo correttamente e tenerlo sotto controllo. Se questo tipo di lesione compare in un soggetto adulto va sempre tolta. Altra lesione che va in diagnosi differenziale con il melanoma è il **nevo blu**, che di per se è assolutamente benigno, ma ha questo problema del colore bluastro perché è un nevo profondo, dermico, quindi la luce viene riflessa dando questo colore. Se il nevo blu è presente da tanto tempo invariato non si fa assolutamente niente. Lo asportiamo se è di recente insorgenza in un soggetto adulto, se è in accrescimento, o se presenta aspetti marcatamente irregolari, perché va in diagnosi differenziale con un nevo nodulare. Altro neo che è frequente nei giovani durante l'adolescenza è il **neo di Sutton**. È un nevo con un alone ipocromico. Le lesioni possono essere singole, talora multiple. Spesso si verificano dopo esposizioni al sole: si innesca un meccanismo autoimmunitario a livello del nevo, e in pratica la vitiligine in miniatura che si viene a creare può portare ad un riassorbimento completo del neo, se è piccolo e piano, lasciando la macchia acromica. La macchia di ripigmenterà con molta calma, nell'arco di molti anni, rappresentando un fattore estetico. In alcuni casi in cui il neo di Sutton sia multiplo, va sospettata e valutata anche la possibilità di una vitiligine, che può presentarsi successivamente, e la possibile associazione con malattie autoimmuni come l'anemia perniziosa o le tiroiditi autoimmuni. Nei di Sutton multipli in soggetto adulto vanno indagati con attenzione perché potrebbero essere correlati alla presenza di un melanoma in stadio avanzato. La **cheratosi seborroica** ha un aspetto ruvido, quasi untuoso alla palpazione, quindi tutto sommato differenziabile da un neo liscio. Le cheratosi possono essere singole, multiple, e avere varie modalità di colore, dal marroncino chiaro al marroncino scuro, al marrone scuro intenso, al nero, cominciando ad assomigliare di più ad un melanoma. Qui la dermatoscopia ci viene molto in aiuto. Altre lesioni benigne che non c'entrano nulla col melanoma sono le cisti. Le **cisti** possono originare a livello del follicolo, dall'infundibolo, dal dotto sebaceo (steatocistoma), o dal follicolo (come una cisti trichidermale). Presentano l'aspetto di lesioni rilevate, come le cisti epidermoidi da piccoli traumi in individui predisposti o i grani di milio, che possono essere microcisti epidermoidi di 1 o 2 millimetri, molto frequenti anche nel neonato dove vanno in regressione spontanea; possono essere presenti anche a livello del cavo orale. Esistono cisti trichidermali specie a livello del cuoio capelluto dove contengono all'interno peli in catagen e cisti dermoidi tipiche del bambino, in sede perioculare, che vanno guardate con attenzione perché talvolta possono essere in comunicazione con il tessuto nervoso sottostante, per cui prima di intervenire è consigliata un ecografia. Frequenti sono i mucocele, delle cisti legate a ingrossamento o rottura delle ghiandole salivari, quindi a livello delle mucose. Cisti mucose digitali derivano da una comunicazione della componente articolare in superficie; infatti, se noi buchiamo esce un materiale gelatinoso che deriva dall'articolazione sottostante. Queste cisti, anche se asportate chirurgicamente tendono a rifarsi, mentre di solito si può fare o la crioterapia, o del cortisonico intralesionale, seguiti dalla compressione per un tempo prolungato, in modo da chiudere la fistola con l'articolazione. Le cisti delle dita portano ad una alterazione anche permanente dell'unghia, perché la sua componente vitale è danneggiata. **Fibromi** o skin tag, fibromi penduli, sono lesioni benigne tipiche soprattutto nel collo, nelle ascelle e all'inguine, zone dove c'è una frizione. A volte se si traumatizzano possono staccarsi autonomamente, o possono essere asportati tagliandoli alle basi. Lesioni frequenti nelle donne, soprattutto agli arti inferiori, sono i **dermatofibromi**. Sono lesioni fibroistiocitarie, dei granulomi, che si possono formare in seguito a fattori traumatici come un pelo incarnito, punture d'insetto, che portano ad una infiammazione con formazione di questa componente granulosa. Possono essere variamente pigmentati, fino ad entrare in diagnosi differenziale con altre manifestazioni. Quando vediamo un dermatofibroma di recente apparizione e in rapida crescita, deve essere tolto. Se sono lesioni stabili da anni, invece, non danno problemi. Più rare formazioni benigne sono i **neuromiomi**, legati dalla formazione di queste formazioni papulonodulari, Papule di colore rosa o rosso brunastro soprattutto agli arti. I lipomi sono invece sottocutanei, di composizione molliccia, poco mobili rispetto ad un linfonodo o ad una cisti. Possono essere singoli o multipli, quando sono multipli possono associarsi a patologie sottostanti come dislipidemie, obesità o diabete. Il lipoma può essere semplice o avere una componente vascolarizzata quindi essere un angioliipoma. *il prof risponde ad alcune domande:*

Nevo, sinonimo di neo, vuol dire neoformazione e come abbiamo visto può essere un nevo melanocitario o di altro tipo, epidermico ecc. Il termine voglia invece è generico e può implicare un neo congenito, una macchia caffelatte o un angioma.

Lezione di Dermatologia del 25/11/2013 (1)

Lezione di Dermatologia del 25/11/2013

Sbobbatore: Graizzaro Alberto
Revisore: Zanoni Riccardo

NON-MELANOMA-SKIN-CANCER

Per convenzione, i tumori cutanei non-melanoma, vengono chiamati globalmente Non-melanoma-skin-cancer. La maggior parte sono tumori epiteliali e i più comuni sono tumori dell'epitelio chiamati anche carcinomi o epiteliomi (anche per avere un linguaggio amichevole con il paziente) linfomi cutanei e sarcoma di kaposi che sono rari ma più comuni degli altri.

Epiteliomi o carcinomi:

- carcinoma basocellulare
- carcinoma squamocellulare

Questi complessivamente sono i tumori più comuni dell'organismo ma nella stragrande maggioranza dei casi non sono metastatici ma possono dare dei danni locali se non riconosciuti in tempo. Visto che al giorno d'oggi la diagnosi è precoce sono essenzialmente benigni. La causa primaria sono le radiazioni UV, altri fattori di rischio sono l'immunosoppressione, sindromi genetiche (Xeroderma pigmentoso), infezioni da HPV per quelli mucosi e malattie infiammatorie croniche.

Per il carcinoma basocellulare la causa è, come per il melanoma, un'esposizione intensa e intermittente nell'adolescenza ai raggi UV (il tumore viene 20-30 dopo l'esposizione) mentre per lo squamocellulare è l'esposizione cronica e prolungata nella vita agli UV (infatti era la classica malattia detta dei marinai e dei contadini). La patogenesi deriva da un accumulo di mutazioni a carico degli oncogeni e oncosoppressori causata dai raggi UV.

Lo **Xeroderma pigmentoso** incide molto sull'insorgenza di questi tumori perché è una sindrome in cui ci sono dei difetti dei meccanismi di riparazione del DNA. Questa malattia è rara ma presente e i pazienti affetti hanno un invecchiamento precoce della pelle e hanno un'insorgenza precoce degli epiteliomi per cui questi pazienti devono evitare completamente di prendere il sole (cosa molto difficile). Un'altra malattia genetica predisponente è la sindrome del nevo basocellulare o **malattia di Goltz** causata da un deficit della via di segnalazione di Patch (Hedgehog signalling) per cui i pazienti fanno frequentemente basaliomi e cisti mandibolari e mascellari e calcificazione della falce cerebrale e anche altri segni che insorgono in età precoce; adesso esiste un farmaco, il Vismodegim che blocca selettivamente questa via di segnalazione che in questi pazienti è iperattivata e, quando viene somministrato, ai pazienti vanno via tutti i tumori! Però se lo toglie ai pazienti, questi tornano (on-off). La stessa via di segnale è alterata in pazienti con medulloblastoma.

Basalioma

Il più comune di questi tumori epiteliali è il basalioma (non basotelioma) o carcinoma basocellulare o epitelioma basocellulare. Si chiama così perché ha l'aspetto di una cellula basale ma deriva da una cellula pluripotente del follicolo pilifero, tant'è che il basalioma tende a fare delle strutture follicolari. È un tumore invasivo localmente ed estremamente stroma-dipendente e quindi dà metastasi molto raramente. È un tumore molto frequente (nel reparto di dermatologia a Bogro Trento ne asportano 4-5 al giorno). L'aspetto più comune è nodulare, localizzato spesso su testa e collo. Può essere distinto in forme superficiali (a volte pigmentate), infiltrate, sclerodermiformi o il fibroepitelioma di Pingus. Il nodulo è ben riconoscibile perché tende a fare una specie di cratere con delle perle lucide alla periferia che si chiamano papule lucide con teleangectasie. Qualche volta sono presenti più noduli. Istologicamente si presenta con cellule tutte uguali tra di loro che ricordano le cellule basali dell'epidermide.

Carcinoma squamocellulare

Il carcinoma o epitelioma squamocellulare deriva dai cheratinociti dell'epidermide, soprattutto dalle zone fotoesposte; si sviluppa (come tutti i carcinomi) prima con una forma in situ (di cui esistono diverse varianti) e poi con una forma invasiva. È un carcinoma molto frequente, specie nei pazienti trapiantati nei quali è 250 volte più frequente. È associato alle radiazioni ultraviolette e nelle zone mucosali alle infezioni da HPV.

La forma di carcinoma in situ più diffusa è la cheratosi attinica che in 1/3 dei casi regredisce spontaneamente mentre nei restanti casi progredisce verso la forma invasiva. Si riconoscono delle lesioni squamose, dure al tatto e frequenti nelle zone fotoesposte nelle persone anziane soprattutto di carnagione chiara. A volte queste zone sono "molto ipertrofiche" e vengono chiamate corni cutanei; possono avere aspetto variabile e colpire zone diverse (se colpiscono il labbro questo diventa prominente).

Istologicamente la cheratosi attinica ha l'aspetto di una carcinoma con delle variazioni che vengono classificate mediante la KIN 1-2-3 (come nel PAP-test). Altre forme di carcinoma in situ (molto rare rispetto alla cheratosi attinica) hanno nomi che gli sono stati dati storicamente e che hanno una presentazione clinica peculiare che sono: malattia di Bowen, la papulosi bowenoide dei genitali, l'eritroplasia di queyrat (che può colpire il pene, la vulva o la bocca).

La forma invasiva si manifesta con il nodulo che si ulcera, produce del materiale biancastro (che sono le cellule che si deteriorano) soprattutto nelle sedi fotoesposte. Istologicamente il carcinoma invade il derma medio e profondo. Oltre alla pelle colpisce anche le mucose e specialmente quelle della bocca e dei genitali. La localizzazione nel cavo orale da noi è rara mentre è comune nel Sud-Est asiatico perché gli abitanti sono esposti a 2 fattori di rischio importanti: masticano un tipo di erba e fumano la sigaretta al contrario (con la parte accesa dentro la bocca) che incide in 2 modi: aumentando in maniera enorme la temperatura e producendo i composti tossici di combustione direttamente all'interno del cavo orale. Nel cavo orale come nella cute la lesione iniziale è un carcinoma in situ che si manifesta in genere con delle lesioni biancastre definite leucoplachie o eritroplasia di queyrat quando sono rosse; queste lesioni non sono molto frequenti ma se si riconoscono si deve fare una biopsia per confermare la diagnosi. Si manifesta anche nel cavo orale (ai lati della lingua e sulle gengive) o nei genitali come un nodo che si ulcera, che non guarisce e che dura nel tempo. In genere il paziente tende a giustificare la malattia dicendo che ha preso una botta nel punto dove si riconosce la lesione.

Cheratocantoma

Il cheratocantoma è una forma particolare di carcinoma della cute che ha un comportamento benigno che tende alla guarigione spontanea, si presenta con l'aspetto di un nodulo a rapido sviluppo (alcune settimane) ma poi regredisce. Per non correre rischi si asporta in ogni caso e poi istologicamente si fa la diagnosi di cheratocantoma.

Carcinoma verrucoso

Carcinoma raro con andamento più indolente con aspetto esofitico. Sede nella bocca e nelle piante dei piedi.

Trattamento:

I trattamenti dei tumori epiteliali sono i più svariati, consistono in terapie:

- fisiche
- chirurgiche

- farmacologiche
- radioterapiche

In generale la terapia d'elezione è sempre quella chirurgica perchè è quella che mi consente di dimostrare l'eradicazione della lesione però ci sono lesioni piccole a cui si fa solo una bruciatura, lesioni per le quali non è indicato il trattamento chirurgico, lesioni multiple per le quali la scelta migliore è la terapia medica sistemica (vismodegim per i basaliomi, interferone o altri farmaci per gli altri tipi). Ci sono dei farmaci che si usano per le cheratosi attiniche resistenti ai trattamenti (uno di questi farmaci è un attivatore di TLR7 e quindi è un induttore di INF).

Sarcoma di Kaposi

Il sarcoma di Kaposi è classificato dai tumori di origine endoteliale e deriva probabilmente dalle cellule endoteliali dei vasi linfatici. Il cofattore principale per la sua insorgenza è l'Hepes Virus 8 (HHV8) che è un virus che infetta la maggior parte della popolazione ma solo in alcuni soggetti da luogo al Sarcoma di Kaposi (fattore necessario ma non sufficiente). Altro fattore importante è l'immunosoppressione infatti il Sarcoma di Kaposi è una delle complicanze dei trapianti renali, soprattutto quelli fatti vent'anni fa in cui si faceva un'immunosoppressione più marcata. Il fatto che non tutti i soggetti infetti da HHV8 o gli immunosoppressi sviluppino il tumore suggerisce che ci siano anche fattori genetici per ora sconosciuti. Esistono 4 varianti:

- Classico o europeo: diffuso nella regione mediterranea, nord-africa, middle-est; è quello a prognosi più buona e colpisce i soggetti anziani, iniziando dalle gambe con andamento centripeto con lesioni progressive.
- Iatrogenico: associato a immunosoppressione che è simile alla forma classica ma è più aggressivo (evoluzione più rapida) e di solito per guarirlo bisogna ridurre l'immunosoppressione.
- Africano: molto aggressivo.
- Associato a AIDS: presentazione clinica molto diversa dagli altri Sarcomi di Kaposi perchè inizia nel volto nel collo e nel tronco e non ha sviluppo centripeto tipico di quello classico.

Le lesioni si sviluppano sotto forma di macule angiomatoidi di colore violaceo che diventa bruno per deposito di emosiderina. Prima macule poi papule poi placche che si sviluppano progressivamente in modo centripeto a cui si associa un linfedema (si gonfiano le gambe) per cui col tempo si può incorrere in una certa invalidità. Altre sedi colpite sono il pene e le orecchie. Quello associato all'AIDS si manifesta con lesioni al viso, al tronco, alla mucosa orale con aspetto lanceolato, oblungo che poi diventano brunastre. Se in un paziente infettato da HIV si sviluppa un sarcoma di Kaposi si può far diagnosi di AIDS perchè significa che i CD4+ sono molto bassi. L'istologia fa vedere degli spazi neofornati con una proliferazione di cellule fusate che ricordano quelle endoteliali che circondano spazi pseudovascolari pieni di globuli rossi. La terapia varia a seconda dei casi: le forme minime e indolenti con terapie topiche, mentre quelle più gravi si trattano con la chemioterapia. Se il sarcoma è causato da immunosoppressione si deve ridurre l'immunosoppressione, nel caso dell'AIDS somministrando la terapia HAART.

Linfomi cutanei

I linfomi cutanei possono essere:

- localizzazioni cutanee di linfomi nati in un'altra sede (spesso i linfomi non-Hodgkin danno localizzazione cutanea) o localizzazioni cutanee di leucemie croniche (molto rari).
- Linfomi che originano primariamente nella pelle (anche questi sono linfomi non-Hodgkin mentre sono molto rari e incerti linfomi di Hodgkin originari della cute).

Sono entrambi rari con incidenza 1-3/100mila abitanti e si distinguono in linfomi B e T.

Linfomi cutanei T

Micosi fungoide

La micosi fungoide non ha niente a che vedere con le micosi in quanto è un classico linfoma cutaneo T; nel 1800 l'hanno chiamata così perchè fa delle escrescenze simili a "funghi porcini". Ha uno sviluppo molto lento e indolente e poco aggressivo. Molto spesso non è semplice far la diagnosi perchè mancano alcuni criteri diagnostici e non è facile trovarli (riarrangiamento monoclonale del TCR dei linfociti T).

Si manifesta con delle lesioni maculose soprattutto nella parte bassa del tronco (in genere su parti non fotoesposte) con la pelle molto sottile. Esistono delle varianti tra cui la filodermica (filoderma è un insieme di atrofia, teleangectasia, iperpigmentazione). Le lesioni maculose poi si infiltrano e diventano delle placche eritemato-squamose (simili alla psoriasi) con a volte delle accentuazioni al margine che si chiamano figurazioni con aspetto serpiginoso. Poi c'è la fase nodulare (da cui deriva il nome) anche se esistono pazienti che hanno la forma nodulare dall'inizio. In quest'ultima fase diventano difficili da trattare e sfiguranti per cui tocca ricorrere alla chemioterapia. L'istologia presenta un'infiltrato di linfociti T atipici nel derma superficiale che invade l'epidermide senza edema (epidermotropismo) che distingue questo linfoma da un'invasione infiammatoria. A volte l'invasione si organizza in piccoli nidi che formano ascessi.

Sindrome di Cezar

La sindrome di Cezar è una variante leucemica molto rara di micosi fungoide in cui si trovano in circolo cellule neoplastiche, la cui distizione dalle cellule T attivate risulta difficile (si usa l'immunocitochimica con CD4+, CD26+, CD7-). I pazienti affetti sono spesso eritrodermici. La prognosi è infausta e la terapia è aggressiva.

Terapia dei linfomi cutanei T

Per quelli a stadio iniziale la terapia di prima scelta è la fototerapia con UVA associati a fotochemioterapia con delle sovra-lenti per aumentare la profondità di penetrazione dei raggi UV. Nelle forme più avanzate si somministra interferone sottocute o intramuscolare oppure retinoidi (bexarotene) oppure chemioterapia. La terapia si adegua alla gravità della malattia.

Linfomi cutanei B

I linfomi cutanei B sono in genere meno gravi, indolenti e si manifestano in genere con noduli o placche eritematose e, se trattati adeguatamente, hanno una buonissima prognosi. Le lesioni si sviluppano soprattutto nelle gambe e nel cuoio capelluto (per il linfoma B della zona marginale) o il tronco, il dorso e il capo (per il linfoma a cellule centro-follicolari che è un linfoma

istologicamente B chiamato anche linfoma del Crosti). La terapia è chirurgica, radioterapica, farmacologica (rituximab o chemioterapia).

Lezione di Dermatologia del 2/12/2013 (1)

Lezione di dermatologia del 2/12/2013

Sbobinatore : Galassi Laura
Revisore : Tadiello Enrico

Oggi parliamo delle reazioni avverse da farmaci e delle malattie bollose autoimmuni che vengono chieste spesso all'esame.

LE REAZIONI AVVERSE DA FARMACI

Esistono molti studi epidemiologici sulle reazioni avverse ma il problema è che la prevalenza esatta è difficile da definire. Spesso infatti non vengono segnalate in maniera corretta perchè segnalare significa perdere tempo (accenna su un modulo molto lungo da riempire).

Nel caso specifico della pelle si distinguono:

- reazioni da farmaci sistemici
- reazioni da farmaci topici, anche i farmaci topici se applicati possono dare reazioni avverse.

Le reazioni avverse possono essere distinte in tantissimi modi :

- reazioni su base immunitaria e
- su base non immunitaria.

A volte sono immuno mediate simil allergiche, anche se allergiche è un termine che viene usato in maniera impropria o estesa perchè la stragrande maggioranza non sono Ige mediate ma cellulose mediate, quindi a differenza delle reazioni allergiche sono tardive.

Esistono poi reazioni da farmaci che mimano malattie spontanee, esiste per esempio il lupus farmaco indotto da alcuni farmaci per esempio la procainamide, l'idralazina e altri. Il lupus è molto simile a quello idiopatico, non si distingue

Acne grave difficilmente distinguibile dall'acne normale in pazienti che prendono anti-EGFR per la cura del cancro al colon metastatico.

Quelle di cui parleremo oggi sono manifestazioni esclusivamente da farmaci, non mimano malattie spontanee, esistono vasculiti da farmaci..malattie da farmaci di tutti i tipi, che mimano malattie normali poi si deve indagare perchè potrebbe essere malattia post infettiva idiopatica, da farmaci. Quelle di oggi sono manifestazioni che si manifestano in maniera tale da escludere una forma idiopatica.

REAZIONI DA FARMACI TOPICI.

sono generalmente dermatiti da contatto, allergiche soprattutto.

Le manifestazioni cutanee sono reazioni che nella stragrande maggioranza dei casi non sono ascrivibili ad altre cause e vengono distinte in

- reazioni comuni(non gravi)
- reazioni gravi(rare)

Le reazioni comuni sono ad esempio l'orticaria anche se l'orticaria acuta può dipendere anche da infezioni alimenti o farmaci.

Le reazioni rare hanno un'incidenza dai 2 ai 20 casi per milione all'anno.

Le reazioni da farmaci hanno alcuni fattori di rischio:

- immunodeficienze :anche se le reazioni da farmaci sono immunomediatae perche talvolta le immunodeficienze riguardano meccanismi regolatori dell'immunità, che rende il pz più predisposto a certe reazioni da ipersensibilità.
- Alcuni aplotipi HLA che danno una predisposizione perchè il farmaco si comporta come un aptene, induce una reazione CD8 -dipendente. Gli aplotipi inoltre fanno si che alcune manifestazioni siano tipiche di certe popolazioni per esempio la sindrome DRESS da dapsona è quasi esclusivamente vista in India, Sud est Asiatico e Cina da noi è rarissima perchè queste popolazioni hanno un HLA comune mentre la reazione da ipersensibilità da carbamazepina è molto comune in Cina e Sud est asiatico, infatti in questi paesi prima di somministrarla si guarda che HLA possiede il pz.

- certe infezioni virali, spesso infatti la reazione da farmaci avviene in pazienti che hanno avuto una precedente malattia virale oppure la reazione da farmaci stessa prevede la riattivazione di infezioni latenti nella pelle (dimostrato in modelli animali e uomo) per esempio certe infezioni da Herpes Virus rimangono nei tessuti tra cui la pelle. In molte reazioni immuno mediate è prevista la previa attivazione a cascata di più infezioni virali latenti (HHV5 HHV6 HSV1 HBV)

Le reazioni da farmaci sono reazioni complesse e non esistono test diagnostici precisi. Si possono dosare le IgE specifiche per certi farmaci come la penicillina, l'amoxicillina, l'ampicillina ma per le reazioni da farmaci mediate dai linfociti T non esiste un test in vitro.

Il rapporto di casualità tra malattia e farmaco è dato :

- dalla compatibilità della malattia
 - dal criterio temporale, fattore molto importante, cioè se il farmaco è stato introdotto per un lasso di tempo che normalmente è 1- 20 giorni
 - dal fatto che esistano segnalazioni che quel farmaco li dia quel tipo di reazione.
- È un rapporto basato quindi soprattutto sul timing of drug intake. Non si fa la riesposizione cioè se si sospende il farmaco non viene risomministrato per vedere se si ripresenta la reazione.

Siccome sono reazioni cellulo mediate si può fare il patch test come nell'eczema, che va fatto quando la malattia è scomparsa e quando il pz non è più in terapia. Il problema principale è che ha una bassa sensibilità perchè spesso la causa della reazione da farmaci non è il farmaco stesso ma il suo metabolita attivo soprattutto per i farmaci ad assunzione orale o parenterale, il quale è diverso dal metabolita prodotto applicando la sostanza originale sulla pelle. Se il test è positivo si può dire che abbia una reazione avversa se è negativo non si può escludere totalmente, infatti si fa raramente perchè si fa in un momento in cui il pz non presenta più la reazione. Ciò che aiuta maggiormente nel trovare il farmaco che scatena la reazione è il timing.

Esiste una quota di reazioni da farmaci in cui non si riesce a risalire al farmaco perchè spesso i pz si dimenticano i farmaci che hanno assunto.

La maggior parte delle reazioni sono CD8 mediate quindi è necessario un lasso di tempo perchè si sviluppi la reazione (2- 3 settimane che corrispondono al timing). È chiaro che in un individuo già sensibilizzato il tempo si riduce. Non sono IgE mediate quindi è sbagliato parlare di reazioni allergiche.

REAZIONI CUTANEE COMUNI

Una delle reazioni più comuni è l'orticaria : l'orticaria acuta dipende più spesso da infezioni virali, dai farmaci e dai cibi, spesso succede che il pz ha avuto un'infezione virale con febbre per questo motivo ha preso un farmaco, ad esempio un antinfiammatorio: diventa quindi difficile risalire alla vera causa di orticaria. Per precauzione si consiglia di non assumere più quel farmaco.

I farmaci più a rischio sono in generale i più usati: certe reazioni da sulfamidici non si vedono più a causa dello scarso utilizzo mentre sebbene il paracetamolo molto raramente dia reazioni da farmaci, a causa del largo consumo è una delle cause più frequenti di reazioni da farmaci.

Farmaci che frequentemente danno orticaria:

- penicillina
- anestetici sistemici
- mezzo di contrasto iodato
- ACE inibitori che sono causa di angioedema
- FANS talmente usati che ci si dimentica l'assunzione

L'orticaria è indistinguibile dall'orticaria da alimenti, virale, idiopatica.

Altra reazione frequente sono gli ESANTEMI che sono causati frequentemente da antibiotici (beta-lattamici, cefalosporine, chinolonici, sulfamidici)

Sono manifestazioni tipicamente diffuse, bilaterali, simmetriche che fanno escludere una causa da contatto. Spesso è presente edema del volto.

Vengono anche classificati in base alla malattia virale a cui assomigliano (esantema roseoliforme, morbilliforme, varicelliforme, scarlattiniforme). La maggior parte è maculo papulosa, distribuito simmetricamente che dura da settimane a mesi e si sviluppa in giorni. Sebbene in gran parte abbiano prognosi benigna alcune forme possono essere i prodromi di forme severe che esordiscono come esantemi.

Un'altra classe di reazioni da farmaci sono le REAZIONI FOTOINDOTTE, mediate dalla luce ultravioletta e frequenti in estate. Sono dovute a antidepressivi triciclici, antidiabetici, diuretici, che permangono nelle zone fotoesposte e inducono una reazione simile a un'ustione solare ma esageratamente grave rispetto al tempo di esposizione. Insorgono alle zone fotoesposte (volto corpo) con un aspetto maculo papuloso o maculo papulo vescicoloso.

Altro esempio sono le REAZIONI FISSE DA FARMACI, una volta molto comuni. Sono causate da farmaci oggi in disuso ad esempio per il cotrimoxazolo (bactrim), fenofaleina (presente nel confetto Falqui), paracetamolo che ora è la causa più comune.

Il termine “fisso” indica la sede, in quanto viene in una stessa sede cutanea anche ad assunzioni successive del farmaco. Di solito sono interessate le sedi acrali (volto mani genitali). Forma un intenso eritema che poi evolve verso la pigmentazione che risulta più marcata nelle persone di pelle scura, a volte presenta un quadro bolloso (soprattutto in genitali). Spesso viene confuso con l'herpes perché interessa sempre la stessa regione cutanea e da episodi ricorrenti legati all'assunzione del farmaco. Frequenti sono i casi dovuti all'assunzione di antidolorifici per dismenorrea.

REAZIONI GRAVI DA FARMACI

Si parla di reazioni gravi quando sono associate a una mortalità elevata che varia dal 5 al 40 %.

Non insorgono subito dopo l'assunzione del farmaco ma anche dopo 2-3 settimane.

(La DRESS può insorgere anche dopo 6 settimane)

AGEP (pustolosi esantematica acuta generalizzata)

malattia acuta febbrile che si manifesta con un eritema diffuso su cui compaiono centinaia di pustole di piccolissime dimensioni. Cause più comuni sono antibiotici.

Le pustole sono subcornee, non follicolari, tendono a essere piatte e a fondersi l'una con l'altra formando “laghetti” e “rivoli” pustolosi.

Quando guarisce dopo 2-4 settimane lascia una desquamazione a grandi lembi.

DRESS (drug reaction with Eosinophilic systemic Syndrome)

E' definita anche sindrome da ipersensibilità da anticonvulsivanti, perché tipicamente era causata da questo tipo di farmaci.

Caratterizzata da:

-Esantema con edema facciale con anche sintomi sistemici come febbre, interessamento multiorgano, linfonodi ingrossati, epatomegalia, nefrite, interessamento polmonare. Possono verificarsi alterazioni degli esami biochimici (aumento transaminasi) ematuria e proteinuria, rantoli e difficoltà respiratorie.

La malattia si sviluppa dalle 2 a 6 settimane dopo l'inizio del trattamento ed è dovuta a un set specifico di farmaci:

- anticonvulsivanti
- allopurinolo
- sulfamidici
- dapsona (specifico per alcune popolazioni come India e Cina)
- amminociclina (si sviluppa soprattutto in popolazione di colore)

è una malattia di lunga durata, necessita di un trattamento di almeno 6 mesi.

ESANTEMI NECROLITICI

Sono reazioni caratterizzate da una necrosi (apoptosi) massiva della cute, nello specifico dei cheratinociti che comporta distacco della pelle.

Farmaci che spesso danno questa reazione sono:

- allopurinolo, che rappresenta la causa più frequente, usato nelle iperuricemie
- sulfamidici
- antiepilettici
- FANS

Nel passato la maggior parte dei pazienti proveniva dalla neurochirurgia, perché tutti i pz operati al cervello vengono trattati con antiepilettici a scopo preventivo.

Ha un esordio acuto, evolve nel giro di ore o giorni e spesso è associata a febbre e altri sintomi generali. A causa delle erosioni diffuse si instaura il quadro dell'insufficienza cutanea che a volte si estende anche oltre alla pelle e interessa tutte le “porte” comunicanti con l'esterno (trachea, esofago, uretra, vescica).

Se ne distinguono 2 varianti:

- la Sindrome di Steven-Johnson, variante meno grave quando il distacco epidermico è meno del 10% della superficie cutanea
- Sindrome di Lyell (necrolisi epidermica tossica) quando il distacco è superiore al 30% (30 palmi)

Si parla di sindrome OVERLAP quando il distacco è compreso tra il 10 e 30 %.

I meccanismi di questa reazione sono abbastanza studiati ma non sono univoci, ma sono tutte legate al rilascio di sostanze citotossiche da parte dei CD8+, come il FasL, la perforina o la granulicina, sostanze che normalmente vengono rilasciate per uccidere cellule infettate o tumorali: in questo caso il rilascio è stimolato da un farmaco presente nei cheratinociti.

Sindrome di SJ

Inizia come un esantema, ma rapidamente si sviluppano bolle, erosione, interessamento mucosale (labbra, bocca, occhi). Si formano delle macule caratteristiche. Alto rischio di morte.

I pazienti vengono trattati nel centro ustioni dove si riduce al minimo il rischio di infezioni perchè rappresentano la principale causa di morte, sia cutanea che sistemiche.

Complicazioni:

- sepsi
- polmonite
- insufficienza respiratoria
- insufficienza multiorgano

Fondamentale quindi nelle reazioni da farmaci rimane la diagnosi e in particolare l'identificazione del farmaco che deve essere sospeso immediatamente.

TERAPIA si distingue:

- terapia sintomatica : trattamento del prurito, ripristino dell'equilibrio elettrolitico
- terapia specifica basata sull'uso di antinfiammatori. Per AGEP, esantema e orticaria si usano i corticosteroidi utile anche la ciclosporina. Nella TEN e sindrome di SJ non esiste un accordo generale ma la terapia che ha dato i risultati maggiori rimane l'infusione di Ig ad alte dosi (almeno 0,7- 1 gr / kg per 3 giorni).

(domanda: qual'è la differenza tra sindrome di steven jonson e lyell? Essenzialmente basata sulla gravità, clinicamente sono identiche, anche se una volta venivano considerate due malattie diverse per questo vengono ancora distinte ma si potrebbe parlare anche di lyell lieve e grave. A volte i libri associano a questa malattia anche l'eritema poliformo che è indistinguibile istologicamente ma clinicamente si presenta in modo molto differente)

MALATTIE BOLLOSE AUTOIMMUNI

Sono malattie dovute alla produzione di autoanticorpi diretti contro componenti che mantengono l'integrità dell'epidermide, che porta alla formazione di bolle.

Si distinguono

- malattie in cui la bolla è intraepidermica (PEMFIGO) dove la bolla è molle e transiente
- malattie in cui il piano di clivaggio è alla giunzione dermo-epidermica (punto di riscontro dell'antigene) e la bolla è in posizione sovraepidermica (PEMFIGOIDI), in cui le bolle hanno un aspetto teso e persistente.

PEMFIGO

sono malattie dell'età adulta piuttosto rare (7 casi / milione per anno) legate ad autoanticorpi diretti contro componenti dei DESMOSOMI. Gli antigeni più comuni sono le desmogleine 1 e 3, più rari sono la placofillina, placoglobina, periplachina, desmoplachina e altri componenti dei desmosomi. È difficile dimostrare la presenza di autoanticorpi contro componenti minori, infatti la diagnosi si basa sulla visualizzazione di depositi immuni tra i cheratinociti che evidenzia alla fluorescenza un aspetto a rete, accompagnato dal riscontro di questi anticorpi nel siero.

Ne esistono diverse varianti,

- PEMFIGO VOLGARE(forma più comune), in cui sono presenti autoanticorpi diretti contro la desmogleina 3 e 1, che ha manifestazioni sia cutanee che mucose
- PEMFIGO SEBORROICO e FOGLIACEO solo cutanei con autoanticorpi diretti contro la desmogleina 1
- altre forme più rari es forma PARANEOPLASTICA associata a linfomi (DANONSTUDIARE)

PEMFIGO VOLGARE: in più dell'80% dei casi esordisce nelle mucose, soprattutto in bocca dove le lesioni rimangono per parecchio tempo e questo può portare a un ritardo nella diagnosi.

Spesso sono lesioni erosive, le bolle possono anche non vedersi quando è effimera come l'amore (scusate ma è troppo bella). Le lesioni sono localizzate ai lati della bocca e sui pilastri tonsillari sono dolorose che se si ulcerano possono causare alitosi. Possono dare alcune complicanze soprattutto durante la masticazione. Successivamente le lesioni si espandono alla cute formando bolle flaccide che si rompono e lasciano delle aree erose. In assenza di terapia l'estensione delle aree portava alla morte del pz, per perdita di fluidi, infezioni, età avanzata, presenza di altre malattie,

PEMFIGO SEBORROICO: non colpisce le mucose ma solo la cute in cui si riscontrano anticorpi solo contro la desmogleina 1 le lesioni sono localizzate solo alla cute, sono superficiali il cui il piano di clivaggio è alto

Diagnosi:

- dimostrazione del piano di clivaggio che nel pemfigo è intraepidermico. Di solito viene fatta una biopsia della bolla con il "punch" (non si capisce) in cui si preleva anche una parte di epidermide peribollosa sana, che viene usata per dimostrare la presenza di autoanticorpi tramite immunofluorescenza.
- Dimostrazione di anticorpi circolanti tramite ELISA o con tecniche di Immunofluorescenza indiretta il cui il siero del pz viene posto sopra colture di cellule (esofago di scimmia o fegato di ratto) a cui viene aggiunto un antisiero umano coniugato con fluoresceina, che rappresenta il gold standard nella ricerca di autoanticorpi nel pemfigo paraneoplastico.

Terapia : si svolge in 2 fasi sempre utilizzando farmaci IMMUNOSOPPRESSORI:

- induzione della remissione: in cui il gold standard sono i corticosteroidi ad alte dosi (2 mg/ kg o boli da 10- 20 mg/ kg e poi 1 mg/kg come nelle glomerulonefriti acute). In alternativa si usa la ciclofosfamide
- mantenimento della remissione: corticosteroidi a dosi sempre più basse e un farmaco risparmiatore di corticosteroidi, in cui il più usato è l'azatioprina.

I problemi dei pz con pemfigo sono spesso legati alla terapia come:

- diabete
- osteoporosi
- ipertensione

per questo è fondamentale trovare un equilibrio tra malattia e effetti indesiderati.

Un farmaco usato ultimamente è il Rituximab (anticorpo anti CD20) che in molti pazienti ma non in tutti dà delle remissioni molto prolungate. È un farmaco piuttosto complesso, usato anche nei linfomi che manda in apoptosi i linf B, ma azzerando la popolazione B si rende il pz immunosoppresso. Ciò lo rende soggetto a infezioni acute come setticemie.

PEMFIGOIDI: se ne distinguono 4 tipi:

- **BOLLOSO** : più frequente

- della **GESTAZIONE**: viene alle donne in gravidanza, una volta chiamato herpes gestationes
- delle **MUCOSE** : che colpisce solo le mucose come cavo orale congiuntiva e mucose genitali.
- **Dermatosi bollosa IgA lineare** comune nei bambini

sono malattie autoimmunitarie dovute alla produzione di autoanticorpi diretti contro componenti degli **EMIDESMOSOMI**, formati da diverse componenti come BP180, BP 230, integrina alfa6beta4, laminina 5, che sono tutti target di malattie autoimmuni; ad esempio anticorpi anti BP230 e anti BP180 sono specifici del **PEMFIGOIDE BOLLOSO CLASSICO** e vengono dosati con **ELISA**.

PEMFIGOIDE BOLLOSO: malattia relativamente frequente soprattutto in soggetti al di sopra di 80 anni, che presentano quindi anche cerebropatologie, demenza, Parkinson, spesso allestiti.

È una malattia molto infiammatoria che spesso esordisce con placche orticarioidi molto pruriginose, su quale si formano bolle.

DERMATOSI BOLLOSA IgA LINEARE: colpisce i bambini e forma delle rosette(bolle che si dispongono intorno a aree eritematose). Caratteristica tipica è che una quota notevole è dovuta a farmaci soprattutto vancomicina, quindi sospendendo il farmaco si ha un notevole miglioramento.

PEMFIGOIDE DELLE MUCOSE: è molto difficile da diagnosticare, colpisce cavo orale (dove non da cicatrici) congiuntiva(dove lascia cicatrici che possono portare alla cecità), genitali maschili (dove può dare dolorose aderenze tra prepuzio e glande) e femminile. Può portare alla formazione di sinechie tra congiuntiva palpebrale e bulbare che diventano difficili da trattare anche chirurgicamente.

DIAGNOSI:

- biopsia cutanea per dimostrare il clivaggio subepidermico. Inoltre i depositi di Ig sono lineari e limitati alla giunzione dermo-epidermica(dove è presente l'antigene).
- **ELISA** per dimostrare la presenza di autoanticorpi circolanti

TERAPIA:

È molto simile a quella del pemfigo ma più blanda perché sono malattie che rispondono meglio alle cure. Va sempre considerato il background del paziente, di solito ultraottantenne in cui si interviene con un farmaco immunosoppressivo, diventa importante considerare la comorbilità.

Lezione di Dermatologia del 9/12/2013 (1)

Lezione di Dermatologia, 09- 12- 2013

Sbobbinate: Federico Famà

In riferimento ad una domanda di uno studente rivolta al professore nella lezione da lui svolta precedentemente:

CAUSE DI PRURITO UREMICO (in corso di insufficienza renale cronica)

Non è noto il meccanismo eziopatogenetico, ma sono state avanzate varie ipotesi.

Aumento di:

1. Paratormone
2. Elettroliti: calcio, magnesio e fosfato
3. Istamina
4. Oppioidi endogeni (rilasciati ma non eliminati)
5. Neuropatia periferica

[La numerazione delle slides si riferisce alla lezione n° 11 pubblicata in e-learning "Panniculitis, Erythema nodosum"]

ERITEMA NODOSO

Panniculite significa infiammazione del pannicolo adiposo. [slide 2] Se ne conoscono varie tipologie, ma per importanza è da ricordare l'eritema nodoso, una panniculite prevalentemente settale, cioè che si localizza generalmente a livello dei setti interlobulari, i setti che separano i pannicoli adiposi l'uno dall'altro. Si distingue dalle panniculiti lobulari in cui l'infiltrato infiammatorio si localizza a livello del lobulo adiposo. [slide 3] Si manifesta con noduli ad insorgenza in genere acuta, nel giro di qualche giorno, a livello del sottocute (è una patologia ipodermica), soprattutto in sede pretibiale, ma in alcuni casi anche su braccia e cosce. Interessa di più le donne (come molte altre connettiviti), l'età di insorgenza è tra 25 e 50 anni (giovani adulti). Si tratta di una reazione di ipersensibilità ritardata ad una varietà di stimoli antigenici.

[slide 4] **Eziologia:**

1. Forme idiopatiche: 35- 55% dei casi (assenza di fattori eziologici importanti)

2. Infezioni

- Infezioni streptococciche (non c'è una sede specifica)
- Gastroenteriti batteriche (da Salmonella, Campylobacter, Yersinia)
- Infezioni virali (ad esempio del tratto respiratorio)
- Coccidiomicosi

3. Farmaci

- Estrogeni (contraccettivi orali): causa frequente nella donna giovane che fa uso di pillola anticoncezionale e che manifesta l'eritema nodoso ricorrente in relazione all'assunzione della stessa
- Sulfamidici, penicilline

4. Sarcoidosi (più raro)

5. Malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD)

- Morbo di Crohn
- Rettocolite ulcerosa

[slide 5] **Clinica:**

1. Fase prodromica (durata di pochi giorni; il paziente riferisce una sintomatologia simil- influenzale flu-like con astenia e malessere generale)

2. Fase attiva: comparsa di noduli bilaterali, non simmetrici, di consistenza aumentata rispetto alla cute circostante, di facile riconoscimento al tatto più che alla vista (sono duri), del diametro maggiore di 1-4 cm, soprattutto agli arti inferiori inferiori (zona pretibiale). Le lesioni durano qualche giorno, settimane poi possono sparire anche spontaneamente. Solo in 1/3 dei casi recidivano. In genere guariscono senza esiti cicatriziali. All'inizio l'eritema è rosso, poi diventa blu, quindi giallastro, come se fosse un ematoma da contusione (anche nell'ematoma c'è viraggio di colore, ma si tratta di un evento traumatico, l'eritema nodoso non è traumatico).

Fotografie [slide 7 e seguenti]

- [immagine a sn] Chiazze di eritema, alla vista sembrano solo eritemi, al tatto invece si sentono dei noduli, degli indurimenti. Si estendono bilateralmente, sulla parte laterale della coscia, sulle ginocchia, in zona pre-tibiale. Ispettivamente l'eritema sembra poco circoscritto, ma alla palpazione si nota che la zona risulta più estesa. Assomiglia ad una contusione.

- All'immagine a destra vedete proprio l'esordio. Alone piccolo, leggermente in rilievo, aspetto eritemato- brunastro, pigmentato, non c'è desquamazione. La pelle è liscia, gli aloni sono dolenti spontaneamente ma soprattutto al tatto, alla compressione.

Quando si vede qualcosa sulla gamba del paziente la cosa più comune è l'eritema nodoso.

- L'eritema può essere più o meno marcato, in alcuni casi più accentuato, in altri meno: l'evidenza dipende dalla fase, l'eritema tende ad essere più evidente nella fase di plateau, il colore poi tende a scemare progressivamente con la risoluzione della malattia. Dipende dalla tempistica di visita del paziente.

[slide 11 – Histology] **Istologia**

Qui vedete una panniculite settale: i setti interlobulari (tra due lobuli adiposi) sono ispessiti, fibrotici, con infiltrato cellulare infiammatorio costituito da linfociti, macrofagi e neutrofili. A dx più alto ingrandimento con il setto interlobulare fortemente ispessito e ricco di cellule infiammatorie.

Biopsia con punch (per il prelievo del tessuto del paziente):

L'eritema nodoso evita epidermide e derma, interessa il pannicolo adiposo ipodermico, in particolare i setti.

La principale metodica diagnostica dermatologica consiste nella biopsia, perché la pelle risulta molto accessibile con un minimo esito cicatriziale. Per prelevare un pezzo di pelle si usa un bisturi. Il bisturi generalmente utilizzato si chiama *punch*, è fatto come una penna e ha una sezione circolare in genere del diametro di 5-6 mm. Al pz si pratica un'anestesia locale con lidocaina nella zona da biopsiare, poi si esegue un carotaggio col punch prelevando piccoli frammenti della lesione; la zona biopsiata viene poi suturata con uno o due punti. Il tessuto prelevato viene inviato al laboratorio di analisi anatomico-patologiche. In circa un mese si possono ottenere sezioni sagittali del cilindretto di pelle prelevato, con possibilità di visionare tutti gli strati della cute. Il prelievo biotico dura solo 15 minuti.

[slide 12] **Esami diagnostici:**

1. Emocromo

- Aumento dei leucociti, in particolare dei neutrofili

2. Indici infiammatori

- VES, PCR, fibrinogeno: aumentati, si tratta di una patologia infiammatoria acuta

3. Identificazione dei foci infettivi

- Tampone faringeo per streptococco, anticorpi anti-streptococco nel sangue

- Coprocultura, esame delle feci in presenza di sintomi gastrointestinali come diarrea, stipsi, dolori addominali

- Radiografia del torace

- Mantoux (test alla tubercolina) perché se essa risulta intensamente positiva con condizione di infezione tubercolare latente potrebbe trattarsi dell'*eritema indurato di Bazin*, forma rara di panniculite tubercolare, con quadro istologico diverso da quello dell'eritema nodoso

[slide 13] **Terapia:**

1. In base all'agente eziologico con l'anamnesi e la sintomatologia (infezioni, farmaci, FANS, contraccettivi orali; se possibile eliminare la causa)

2. Riposo

3. Eparinoidi: a livello locale, pomate che contengono sostanze che hanno l'effetto di sciogliere la contusione, ma funzionano poco perché il problema è profondo (a livello dell'ipoderma)

4. Antinfiammatori: paracetamolo, cortisone, colchicina (non più utilizzata insieme allo ioduro di potassio)

MANIFESTAZIONI DERMATOLOGICHE DELLE CONNETTIVITI

(le slides si riferiscono alla lezione n°11 “*Connective Tissue Diseases*”)

LUPUS ERITEMATOSO [slide 2]

E' uno spetto che si può manifestare in tre forme:

- Forma cronica: evidente coinvolgimento dermatologico, poco/nulla coinvolgimento sistemico

- Forma sistemica o acuta: poche manifestazioni cutanee, prevalentemente manifestazioni sistemiche

- Forma subacuta: via di mezzo

[slide 3] Nella forma cronica si distinguono:

- LES discoide

- LES profondo (panniculite lupica, rara)

- LES gelone

[slide 4] Ogni forma (acuta, sub-acuta, cronica) ha lesioni dermatologiche caratteristiche:

- Forma acuta (ACLE)

Eritema a farfalla

Eritema generalizzato
Eruzioni bollose

- Forma subacuta (SCLE)

Lesioni anulari
Lesioni papulo- squamose

- Forma cronica (CCLE)

Lesioni discoidi con eritema, desquamazione e ipercheratosi follicolare

-- *Relativamente al LUPUS SISTEMICO [slide 10]:*

- Eritema a farfalla nell' adulto e nel bambino
- [*signora in alto a sn*] Lesioni su spalla, avambraccio, mani, décolleté, cioè zone fotoesposte, dato che il LES si caratterizza come una patologia fotosensibile
- [*Al centro*] Rash generalizzato su volto e e sul torace
- Lesioni sulle mani
- Lesioni periungueali
- Lesioni del cavo orale [*ultima immagine a dx*] (che può entrare in diagnosi differenziale con il pemfigo volgare, malattia bollosa che esordisce spesso con lesioni al cavo orale)

- [*slide 11*] Rush generalizzato a livello delle mani in corso di LES. Eritema violaceo, liliaceo
- [*slide 12*] Manifestazioni ulcerative in cavo orale, labbro, mucosa gengivale, palato duro (piuttosto rare)

[slide 13] Istologia (eseguita con punch):

Nel LES si nota una dermatite dell'interfaccia dermo- epidermica; l'interfaccia è aggredita da linfociti che vanno a distruggerla, tecnicamente vanno a vacuolarla, formando degli spazi vuoti. I linfociti formano degli aggregati linfoidi che distruggono la membrana basale. (Diagnosi differenziale con *lichen planus*, altra dermatite dell'interfaccia; infatti questo tipo di infiltrato si dice *lichenoides*).

[slide 14] Lesioni non specifiche nel LES:

Teleangiectasie
Vasculite
Livedo,
Ulcere
Trombosi
Necrosi
Fenomeno di Raynaud
Eritromelagia
Geloni

[*slide 16*] Pz con sindrome da Ab anti fosfolipidi hanno manifestazioni ulcerative e necrotiche digitali; manifestazioni tipo gelone, eritemato- cianotiche, aspecifiche.

-- *Relativamente al LUPUS SUBACUTO (5- 10% delle forme di LES) [slide 17]*

con segni cutanei specifici e fotosensibilità. Dal punto di vista prognostico la situazione è più tranquilla rispetto al LES sistemico perchè le manifestazioni sistemiche sono inusuali, rare. Dal punto di vista immunologico abbiamo anticorpi anti-Ro e genetico c'è DR3.

Dal punto di vista dermatologico abbiamo due tipologie di lesioni cutanee specifiche: anulari e psoriasiformi.

[*slide 19*] Lesioni anulari: placche eritematose desquamanti disseminate simmetricamente sul torace con dei margini policiclici, lesioni anulari confluenti.

[*slide 20*] Eritema violaceo con zona atrofica, biancastra centrale che interessa dorso, fronte, décolleté, zone quindi fotoesposte.

[*slide 21*] Diagnosi differenziale con micosi fungoide (neoplasia dei linfociti T), tinea (infezione da dermatofiti), psoriasi (l'eritema in realtà è diverso, ma spesso circolare).

[slide 22] SCLE – Istologia

Istologia simile a quella di prima, infiltrato a bande, più profondo nel derma. Si ha sempre la compromissione e la vacuolizzazione dell'interfaccia dermo- epidermica.

[*slide 25-26*] Il LES subacuto spesso è indotto da farmaci.

Es. di pz con lesioni anulari al torace, alle braccia, con linfopenia, ANA positivo 1|160, anti- Ro positivo, alla sospensione del Captopril (ACE- inibitore per l'ipertensione arteriosa) il pz è andato in remissione.

Elenco di farmaci che possono associarsi al lupus subacuto:

- Diuretici tiazidici (idroclorotiazide)
 - Calcio antagonisti (verapamil)
 - Ace inibitori (captopril)
 - Ticlopidina
 - Farmaci biologici anti TNF alfa
 - Statine
 - Tamoxifen
- altri più rari (*importanti sono quelli della colonna di sn slide 26*)

-- *Relativamente al LUPUS CRONICO:*

Interessamento sistemico assente, molto presente invece l'interessamento cutaneo.

[slide 27] Le lesioni si distinguono in:

- LES discoide
- LES profundus (panniculite)
- LES gelone
- LES tumido

Lesione tipica:

[slide 28] Placca circolare eritematosa, con area di risoluzione centrale nel volto, lesione persistente, con evoluzione cicatriziale, nelle zone fotoesposte come il volto, quindi zone esteticamente rilevanti.

[slide 29] Lesione sul dorso del naso più matura, atrofia centrale, con rinforzo di pigmentazione periferica eritemato-brunastra. Nell'uomo può interessare anche la barba e cuoio capelluto con alopecia e aggressione del follicolo pilifero con esiti cicatriziali. Questo è molto più evidente quando interessa il cuoio capelluto con zone di alopecia cicatriziale e mancata ricrescita del capello [slide 31]

[slide 30]

- LES discoide, dischi rotondi eritematosi con zona atrofica centrale con rinforzo periferico più violaceo

[slide 32]

- LES profondo, panniculite del volto e del torace, ma anche degli arti inferiori. Panniculite con evoluzione cicatriziale, segni di atrofia, depauperamento del tessuto adiposo, zona atrofica dove manca il tessuto. Diagnosi differenziale con panniculite da eritema nodoso che guarisce senza cicatrici. Più rara dell'eritema nodoso.

•

[slide 33] LES tumidus, a livello di dorso e volto, lesioni poco desquamanti; placche eritematose violacee, fisse, [slide 34] in remissione con terapia in un mese circa. Diagnosi differenziale con **PLE** (Polymorphic Light Eruptions), eruzioni polimorfe alla luce solare, eruzioni eritematose dovute a ipersensibilità agli UV che esordiscono in primavera -estate.

[slide 36] **Istologia (riepilogo):**

Dermatite dell'interfaccia

- Forma acuta: infiltrato più superficiale
- Forma subacuta: infiltrato superficiale e medio
- Forma discoide: infiltrato superficiale, medio, profondo e soprattutto peri-annessiale, per questo c'è aggressione e distruzione del follicolo pilifero con conseguente alopecia
- Forma profonda: panniculite lobulare con infiltrato che interessa i lobuli (a differenza dell'eritema nodoso che è una panniculite settale)

DERMATOMIOSITE [slide 40]

E' una connettivite autoimmune caratterizzata da miopatia.

Aspetto dermatologico rilevante.

[slide 41] **Classificazione:**

- Forma dell'adulto
- Forma giovanile
- Forma amiotopica (senza coinvolgimento muscolare)
- Forma associata a polimiosite (senza interessamento cutaneo)
- Forma associata a neoplasia

- Miosite da corpi di inclusione

[slide 43] **Lesioni caratteristiche:**

- Papule di Gottron: papule violacee, sormontano gli assetti dorsolaterali delle giunzioni interfalangee o delle metacarpofalangee
- Segno di Gottron: macule a livello dell'olecrano, malleoli, patella; sono placche edematose.

[slide 44 e 45] Le papule sono simmetriche e interessano tutte le dita o quasi, la cute non è liscia, sono eritemi desquamanti. Le papule di Gottron sono specifiche della dermatomiosite.

Eritema e desquamazione, teleangectasia periungueale che non risulta specifica, spesso evidenziabile sulle mani di pz con connettiviti.

Aspetto ipercheratosico che assomiglia ad una psoriasi. Tipica localizzazione distale dell'articolazione metacarpo-falangee su tutte le dita.

[slide 46] Segno di Gottron: eritema a farfalla, liliaceo (come nel LES), aree, placche eritematose nell'olecrano stabili, fisse. Diagnosi differenziale con psoriasi, però la psoriasi è squamosa, questo segno in genere no.

[slide 48 e seguenti] Altre manifestazioni:

- Eritema violaceo periorbitale con o senza edema delle palpebre
- Teleangectasie periungueali con distrofia ungueale e cuticole emorragiche
- Eritema maculoso, simmetrico e violaceo su dorso delle mani, sulle dita, sulle braccia, sul collo, sul décolleté e ci può essere fotosensibilità.

[slide 52] **Manifestazioni rare:**

- Calcinosi della cute, infarti cutanei per deposizione di sali di calcio
- Poikilodermia vascolare atrofica, aspetto della cure eritematoso, violaceo

Osservabili soprattutto nelle fasi avanzate della malattia.

[slide 55] Interessa anche il bambino, con calcinosi (30% casi) e vasculopatia infartuale con ulcere a livello cutaneo e anche gastrointestinale. Eritema liliaceo del volto in alto a sn e dx. Sotto a sn c'è calcinosi cutanea con deposito di calcio e infarto cutaneo. Il calcio viene poi espulso per via transdermica.

SCLERODERMIA [slide 65]

- Localizzata, solo con manifestazioni cutanee (morfea)
- Sistemica, con sclerosi sistemica
- Da sindromi overlap

[slide 67] Localizzata: non c'è coinvolgimento sistemico, solo coinvolgimento dermatologico. Le caratteristiche peculiari sono: morfea a placche, morfea generalizzata, sclerodermia lineare, fascite eosinofila.

Lesioni biancastre color avorio con orletto periferico, stabili, dure al tatto, la pelle perde la propria elasticità, solo compromissione cutanea. Non c'è compromissione sistemica.

[slide 69] Ma ci possono anche essere lesioni con aspetto pigmentato, leopardato, confluento. A dx, con indurimenti della pelle molto importanti.

Molto comuni le lesioni circolari, ma presenti anche le lesioni lineari [slide 70] con atrofia dei tessuti sottocutanei con interessamento anche del muscolo. Gamba dx molto più sottile della sn perchè l'indurimento è accompagnato a fibrosi del derma, ipoderma e del muscolo sottostante. Sono forme rare e difficili da curare.

[slide 71] Sistemica: si ritrova il fenomeno di Raynaud, necrosi digitali periferiche da compromissione dell'albero vascolare, teleangectasie del volto, manifestazione a carico del volto con facies sclerodermica, pelle e rughe appiattite, si stringono le rime labiali.

Lezione di Dermatologia del 16/12/2013 (1)

VASCULITI (lezione 6)

È qualcosa che viene sulla pelle, si vede pochissimo a livello articolare.

Le conseguenze cutanee delle malattie dei vasi possono essere variabili (vedi tabella slide 2). Possono esprimersi con diversi aspetti a seconda di quella che è l'alterazione:

- un'alterazione a carico della parete del vaso; quando c'è una **vasculite** (infiammazione a carico della parete vascolare), si manifesta sempre con una lesione palpabile, una **porpora**: papule purpuree (lesione che si sente al tatto), noduli, bolle.
- un'alterazione **funzionale** del vaso (si manifesta con eritema o edema).
- un'alterazione a carico delle cellule del sangue, un'alterazione **ematologica** (ipo- iper coagulabilità) (si manifesta con livido reticularis, ulcere, emorragie).
- quando c'è una alterazione delle **piastrine** che porta a ipocoagulabilità (piastrinopenia), c'è una porpora maculosa, non palpabile (**petecchie**).

Dal segno cutaneo si risale alla dinamica che lo ha causato.

Il termine **porpora**, che vuol dire emorragia, può essere legato a tantissime cause:

- alterazioni delle piastrine (in senso numerico o funzionale, generalmente numerico). Quando c'è una porpora da piastrinopenia in genere si hanno manifestazioni emorragiche mucosali (nasali, gengivali)
- aumentata fragilità della parete vascolare.
- le cause più comuni sono l'uso di steroidi, sistemici e topici. Es- porpora senile di Bateman: lesioni ecchimotiche che vengono nelle zone sottoposte a trauma, soprattutto gli avambracci. Può venire a persone che fanno uso di corticosteroidi, oppure per infezioni virali tipo endoteliti (termine non proprio corretto in quanto non è una lesione dell'endotelio, ma della parete vascolare: ci sono delle cellule endoteliali che causano aumentata permeabilità vascolare, che si manifesta con porpora).
- oppure ci sono le porpore pigmentarie croniche, i deficit di vitamina C (scorbuto).

Ma quello che volevo sottolineare sono le **vasculiti cutanee**.

Queste possono essere:

- solo cutanee
- prevalentemente cutanee con interessamento sistemico
- prevalentemente sistemiche con interessamento cutaneo

La manifestazione più tipica sono le **papule purpuriche**, dette porpora palpabile. La conferma istologica è richiesta spesso, ma bisogna fare l'istologia della lesione giusta al momento giusto, perché la lesione vasculitica ha una evoluzione; se si fa su una lesione troppo tardiva o troppo precoce non si vede il quadro della vasculite.

Le vasculiti si distinguono secondo la **classificazione di Fauci**, a seconda del diametro prevalente del vaso colpito:

- vasculiti dei piccoli vasi
- vasculiti dei vasi piccoli e medi
- vasculiti dei vasi medi
- vasculiti dei vasi grandi (non colpiscono mai la cute: es- artrite a cellule giganti o malattia di Takaiashu(?))

La cute è colpita nelle **VASCULITI DEI VASI PICCOLI E MEDI** :

- la lesione tipica è la **porpora palpabile**: sono papule, che con la digitopressione non scompaiono l'arrossamento. Si presenta principalmente agli arti inferiori o all'addome.
- Altre lesioni molto frequenti sono le **bolle emorragiche, aree necrotiche, pustole o lesioni urticarioidi**.

Le lesioni spesso sono dolenti (ulcere) e spesso il dolore è sproporzionato rispetto all'obiettività, perché si presume che ci sia una vasculite dei vasa nervorum, quindi con una nevrite sensitiva associata.

Vasculite, dal punto di vista istologico vuol dire necrosi fibrinoide della parete vascolare, si presenta con infiltrato infiammatorio dominato da leucociti neutrofili, i quali nuclei sono in disintegrazione, fenomeno che si chiama **leucocitoclasia**. Per cui queste vasculiti si chiamano leucocitoclastiche. Per avere un quadro così (come quello della slide) però bisogna prendere una sezione giusta di una lesione giusta, che non sia né troppo giovane né troppo vecchia, dalle 24 alle 48 ore.

Esistono molte forme particolari di vasculite leucocitoclastica:

una delle più comuni è la **porpora di Schonlein-Henoch**. Sulla pelle è come le altre ma ha una maggiore probabilità di accompagnarsi ad artrite, disturbi gastrointestinale (dolori addominali ed emorragia digestiva rossa) e renali (glomerulonefrite). L'aspetto biologico particolare è il deposito di IgA nella parete vascolare. È comune nei bambini. Un'altra vasculite non rara è l'**orticaria vasculitica**. (cosa specialistica che noi non dobbiamo sapere)

Valutazione del paziente con vasculite:

- prima devo essere sicuro della diagnosi, facendo una biopsia al momento giusto sulla lesione giusta
- poi stabilire gli organi interessati (stageing). In genere gli organi più colpiti sono i reni, SNC, SNP, il sistema articolare, gastrointestinale e le sierose
- poi stabilire una eziologia. Le cause più comuni sono le infezioni (batteriche: streptococco beta-emolitico; e virali), i farmaci, le malattie autoimmuni (connettivopatie, artrite reumatoide, LES, malattie infiammatorie croniche intestinali). Il 50% rimangono idiopatiche.

La cura delle vasculiti dipende dalla gravità del quadro:

- forme lievi, non ulcerative richiedono terapie molto blande
- forme ulcerative con minimo interessamento sistemico
- forme gravi, a seconda gravità, delle caratteristiche della vasculite e delle caratteristiche del paziente si procederà con una terapia più o meno importante.

VASCULITI DEI VASI DI PICCOLO E MEDIO CALIBRO

- Importanti sono le **crioglobulinemie**, legate alla presenza di crioglobuline che sono delle proteine che in vitro precipitano a bassa temperatura:

- c. di tipo 1 : monoclonali associate in genere al mieloma multiplo
- c. di tipo 2 : policlonali associate in genere a epatite C o altre malattie autoimmuni (la causa più comune di c. tipo 2 è l'epatite C)

- **Vasculiti associate agli anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili (ANCA)**

- poliangeite microscopica
- granulomatosi di Wegner
- malattia di Churg-Strauss

La crioglobulinemia può dare vasculite sia perché la crioglobulina precipita nei vasi cutanei, sia perché induce la vasculite leucocitoclastica. In epatite C e crioglobulinemia vengono lesioni sulla pelle che possono essere legate o al deposito di crioglobuline nella pelle con depositi eosinofili, o perché da vasculite leucocitoclastica.

VASCULITI IN VASI DI MEDIO CALIBRO

- **Poliarterite nodosa (PAN):**

- forma **sistemica** : difficile da diagnosticare. Malattia complessa che si manifesta con importante interessamento vascolare e cardiaco. Nella pelle si manifesta con dei noduli eritematosi molto dolenti che si ulcerano (la biopsia sarà fatta in profondità).

- forma esclusivamente **cutanea** : dominano i noduli dolenti agli arti inferiori. Ma ci possono essere anche altri segni come la livido racemosa e sintomi sistemici modesti (febbre, mialgia, artralgia, astenia).

La biopsia non è facile perché i noduli sono profondi. Di solito si sviluppano in persone giovani.

ULCERE CUTANEE

- **venose** (più comuni). 2 tipi:

1. primitive: legate a insufficienza venosa cronica (95%). Alcune delle complicazioni sono la dermatite da stasi, atrofia cutanea, formazione di tumori epiteliali al bordo, ingresso di agenti infettivi.

2. secondarie: post-trombotiche (tromboflebiti) (5%)

- **arteriose** (arteriosclerotiche) : fanno molto male, quando in paziente è a riposo o se solleva il piede. A volte sono favorite da traumi.
- **altra origine**: possono dipendere da moltissime malattie e sono generalmente ulcere di tipo dermatologico, cioè legate a malattie della pelle.

La sede dice molto della origine dell'ulcera:

- ulcere diabetiche o da deubito sono nelle sedi di pressione
- ulcere erose sono perimalleolari
- ulcere aterosclerotiche sono delle dita, delle teste metatarsali

Le **ulcere da decubito** vengono nelle sedi di pressione, in genere ad anziano immobilizzati a letto, e sono la causa maggiore di grave morbidità, perché è molto difficile starci dietro, non guariscono mai, sono fonte di infezioni, anemia, ...

VASCULOPATIA LIVEDOIDE

Esistono degli stati di trombofilia, che favoriscono trombosi venose e arteriose (soprattutto venose) legate a difetti congeniti o acquisiti del sistema coagulativo, che favoriscono sulla pelle la vasculopatia livedoide, che si manifesta con un disegno sulla pelle detto livedo racemosa.

Le più comuni cause sono:

- ereditate: fattore V di Leiden, mutazioni della protrombina 2, mutazioni della tetrametilididrossilfolato reductasi,...
- acquisite: presenza di anticorpi anti-fosfolipidi, stati pro coagulativi associati a tumori maligni del tratto gastroenterico, prolungata immobilizzazione, obesità, malattie mieloproliferative,...

Domanda: qual è la differenza tra la livedo reticolare e la livedo racemosa?

Risposta: la livedo reticolare è una lesione fisiologica o para-fisiologica molto comune nelle donne giovani legata a una alterazione dello stato funzionale delle anastomosi artero-venose del plesso vascolare profondo della pelle che si manifesta con la comparsa di un disegno reticolare molto ordinato a maglie sottili molto simili una all'altra. Si manifesta quando c'è un'importante variazione di temperatura ambientale.

Nella livedo racemosa le maglie sono vaghe, irregolari, spezzate. Denota uno stato trombofilico. Spesso associata a necrosi, ulcere e altri segni di microtrombosi.

ACNE (lezione 12)

Malattia infiammatoria cronica dell'unità pilo sebacea. Si manifesta con il **comedone** (punto nero-punto bianco). Poi le lesioni evolvono verso lesioni infiammatorie papulose, papulo-pustulose, noduli, cisti e cicatrici, che possono essere deturpanti. È una malattia che va curata. Si manifesta dove i follicoli sebacei (con pelo piccolo ma ghiandola sebacea molto voluminosa) sono più numerosi: fronte, parte centrale del viso, parte anteriore e posteriore.

Colpisce il 100% degli adolescenti, ma può capitare a tutte le età.

Stiamo parlando di acne volgare. Esistono forme più rare come l'acne neonatale, l'acne fulminans,...

Patogenesi: c'è un' aumentata produzione di sebo (seborrea) con un'iperattività funzionale ed anatomica delle ghiandole sebacee, ipercheratosi del follicolo sebaceo per cui questo sebo non riesce a uscire fuori, si forma il punto nero perché si ossida il sebo nella parte terminale, rottura del follicolo sebaceo con fuoriuscita di acidi grassi irritanti pro-flogogeni e una sovra-infezione del follicolo da parte di un agente che normalmente è nel follicolo (*Propionibacterium acnes*) da cui si formano poi regioni pustolose e nodulari. Però al di là della componente infettiva, l'acne è una malattia infiammatoria cronica.

Istologia dell'acne: infiltrato infiammatorio ricco di neutrofili, intorno a un follicolo.

L'acne è una patologia legata ad alterazioni ormonali, ma non sistemiche, della pelle; anche se esistono patologie ormonali come la sindrome dell'ovaio policistico, frequentemente associate ad acne. Ma la stragrande maggioranza di pazienti con acne non hanno alterazioni del ciclo mestruale e non serve fare esami ormonali.

C'è un' aumentata produzione di ormoni sessuali maschili nella pelle.

Gli ormoni che hanno a che fare con insulina resistenza favoriscono la formazione di regioni acniche.

L'acne è anche una espressione di malattie endocrine (sindrome dell'ovaio policistico) o sindromi legate a una disregolazione di ormoni maschili. Se c'è un'iperplasia delle gh.surrenali congenita, non si ha solo acne, si hanno anche altri sintomi.

L'acne è una malattia polimorfica. Le lesioni infiammatorie papulo-pustolose evolvono in lesioni più gravi, nodulari -cistiche, dette conglobate. A volte le cicatrici guariscono con cicatrici deturpanti, molto difficili da mandare via. Si possono formare dei cheloidi (cicatrici deturpanti e dolorose).

Esistono anche delle acni da farmaci, pseudo acni perché non hanno il comedone. Es- corticosteroidi, contraccettivi orali, vit. B, alcuni farmaci antitumorali. A volte ci sono adulti che sviluppano acni perché prendono dei farmaci.

NON si usa il cortisone topico (gentalin beta) nell'acne! La gentamicina è resistente e il cortisone fa venire l'acne.

Terapia dell'acne:

- farmaci topici (antibiotici: tetracicline, clindamicina, macrolidi; benzoil perossido; retinoidi)
- farmaci sistemici (antibiotici, terapia ormonale, isotretinoina)

Il farmaco più efficace è la **isotretinoina**, retinoide sistemico, teratogeno (da non usare in gravidanza! Da usare con sistemi contraccettivi) indicato nelle forme moderate e gravi di acne.

ROSACEA

Malattia frequente nei celtici (Inghilterra, Irlanda), frequente anche da noi in Italia, nelle donne e negli uomini sopra i 35 anni. Si manifesta in 3 forme. Colpisce la fronte, le guance, il naso e il mento.

Patogenesi: alterata regolazione della funzionalità vascolare nella fase iniziale, e nelle fasi tardive infiammatorie c'è un'esagerata produzione di peptici antimicrobici nella cute (catelicidine).

Diversi tipi:

- eritematoteleangectasica
- papulopustolare
- fimatosa
- oculare

Arrossamenti persistenti simili all'eritema facciale del LES, ma questi sono cronici, lievemente peggiorati dal sole.

A questa segue la fase papulopustolosa.

Poi c'è la forma fimatosa (naso)(rinofima).

Nell'occhio da una blefarite con arrossamento e secrezione fastidiosa.

Ci sono vari farmaci; è una malattia che guarisce.

ALOPECIA

Le cellule staminali del pelo si trovano nel bulge.

Il pelo, a parte proteggerci dal freddo in testa, serve a disperdere ormoni nelle sedi ascellari e genitali, trattenere gli odori in modo efficace, serve anche perché è una fonte fondamentale di cellule staminali anche per l'epidermide, ed è studiato come veicolo per introdurre staminali nell'organismo.

Fisiologia complessa. Fasi di sviluppo del pelo:

- anagen, fase in cui il pelo cresce e si allunga fino a una misura prestabilita. Il follicolo rigenera il pelo per 3-7 anni e poi va in catagen.
- catagen, per 2-3 settimane, e poi va in telogen.
- telogen, in cui si forma il secondary germ e il pelo viene espulso.

Alopecia: riduzione localizzata o diffusa del numero dei capelli. Condizione molto frequente.

Classificazione:

- **cicatrizziale**: permanente. Dovute a ustioni, caustici, neoplasie del cuoio capelluto, cause genetiche, cause infettive, cause autoimmuni

- **non cicatrizziale**:

> calvizie comune (detta anche alopecia androgenetica, perché dipendeva una azione permissiva degli ormoni sessuali maschili su un background genetico predisponente).

Nell'alopecia genetica classica non si riduce il numero di follicoli, ma i follicoli vanno incontro a un processo involutivo (miniaturizzazione), cioè lo stelo diventa talmente piccolo che non si vede più. Colpisce solo la zona protoparietale, ma non le parti laterali e posteriori del cuoio capelluto.

C'è anche nella donna: diradamento diffuso. Alcune hanno il pattern di alopecia maschile.

Trattamenti:

- minoxidil topico (antiipertensivo)
- finasteride (inibitore della DHT redattasi)
- dutasteride (simile a finasteride)
- trapianto di capelli (da zona occipitale)

> un altro tipo di alopecia non cicatriziale è l'alopecia areata: zona circoscritta di perdita acuta di peli, non solo capelli.

No scaling. No induration. No loss of follicular markings.

Malattia frequente a tutte le età, soprattutto in bambini e giovani, che può andare da zone circoscritte, alla pelata totale, alopecia universale.

È una malattia autoimmune legata alla risposta T dipendente nei confronti di un antigene dei melanociti del follicolo, tant'è che anche la malattia colpisce esclusivamente i peli pigmentati, non quelli bianchi.

Ci sono forme localizzate (cuoio capelluto, barba) e forme totali (tutto il cuoio capelluto) e alopecia universale (tutto il corpo). Queste forme spesso regrediscono da sole anche se recidivano e sono molto resistenti alle medicine.

Quando l'alopecia comincia a livello della nuca si chiama **ofiasi**, ed è un segno prognostico negativo. Di solito sono forme che evolvono rapidamente in modo grave.

Può colpire le ciglia, sopracciglia,...

A volte si manifesta con la comparsa improvvisa di peli bianchi.

L'alopecia areata si associa statisticamente alle tiroiditi autoimmuni, quindi spesso si chiede ai pazienti di fare gli anticorpi anti-tiroide.

Nelle forme lievi si fanno trattamenti topici (corticosteroidi topici) o trattamenti con agenti sensibilizzanti, come il difenciclone o l'acido squarcio, che formano una reazione allergica sulla cute che richiama cellule T regolatorie, che bloccano anche la reazione T patogenetica dell'alopecia.

Nelle forme gravi usano terapie immunosoppressive sistemiche (corticosteroidi e azatioprina e ciclosporina).

Con un sensibilizzante (difenciclone) c'è una progressiva ricrescita dei peli in una parte dei casi.